

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le

pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ

(Mention Pharmacie)

par

Madame Janine BASTIDE-CORTIAL

Pharmacien

Assistante à la Faculté

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE CRITIQUE ET EXPÉRIMENTALE DES ACTIVITÉS ENZYMATIQUES RÉNALES

1968

Président : Monsieur le Doyen MEYNIEL

Membres du Jury :
Monsieur le Professeur DASTUGUE
Monsieur le Professeur TRONCHE
Monsieur le Professeur TURCHINI

Année scolaire 1967-1968

Numéro :

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le
pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ

(Mention Pharmacie)

par

Madame Janine BASTIDE-CORTIAL

Pharmacien

Assistante à la Faculté

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE CRITIQUE ET EXPÉRIMENTALE DES ACTIVITÉS ENZYMATIQUES RÉNALES

Président : Monsieur le Doyen MEYNIEL

Membres du Jury : { Monsieur le Professeur DASTUGUE
Monsieur le Professeur TRONCHE
Monsieur le Professeur TURCHINI

Université de Clermont - FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Doyen : G. MEYNIEL
Assesseur : M. COULET
Doyen honoraire : M. CUVELIER
Directeur honoraire : M. MERLE

Professeurs honoraires :
Mme ELANQUET
MM. BUREAU, FOURNIER,
GAUTHIER, POMME

I - Professeurs Titulaires

- MM. BARRIER. — Clinique Chirurgicale A.
BASTIDE. — Chimie Biologique et Pharmacodynamie.
BAUDON. — Clinique Obstétricale.
BERGERON. — Pathologie Médicale.
COULET. — Botanique et Microbiologie.
CUVELIER. — Hydrologie et Climatologie.
DASTUGUE. — Biochimie Médicale.
DAUPHIN. — Chimie pharmaceutique et Toxicologie.
DELAGE. — Anatomie Pathologique.
FEBVRE. — Pharmacie Galénique.
GRAS. — Thérapeutique.
JACQUEMET. — Technique Chirurgicale.
JALLUT. — Séméiologie Médicale.
LATAIX. — Pathologie Chirurgicale.
MERCIER. — Anatomie.
MEYNIEL. — Biophysique Médicale.
MOLINA. — Clinique Pneumo-Phtisiologique.
PETIT. — Médecine Légale et Médecine Sociale.
POROT. — Clinique Neurologique et Psychiatrie.
POURRAT. — Matière Médicale.
ROUHER. — Clinique Ophtalmologique.
TERRASSE. — Clinique Médicale B.
THIEBLOT. — Physiologie.
THOMAS. — Clinique Oto-Rhino-Laryngologique.
TRONCHE. — Pharmacie Chimique.
TURCHINI. — Histologie et Embryologie
VAURS. — Bactériologie et Hygiène.
WILLEMIN-CLOG. — Clinique Médicale Infantile.

II - Professeur titulaire à titre personnel

- M. VIALLET. — Electro-Radiologie.

III - Professeurs sans Chaire

- MM. ALFIERI. — Biophysique Médicale.
BERGER. — Chimie Analytique.
CHAMPEIX. — Médecine légale et Médecine du travail.
CLUZEL. — Bactériologie.
DUCHENE-MARULLAZ. — Physiologie.
GERMAIN. — Clinique Chirurgicale B.

IV - Maîtres de Conférences Agrégés

- M. BOSSY. — Anatomie.
Mlle CHATONIER. — Chimie minérale et Minéralogie.
M^{me} GAILLARD. — Physique pharmaceutique.
M. MENUT. — Pédiatrie et Puériculture.
M^{me} MOINADE. — Médecine générale et Thérapeutique.
M. PIGNIDE. — Médecine générale.
M^{me} POURRAT. — Botanique.
M. VENRIES DE LAGUILLAUMIE. — Anatomie Pathologique.

V - Agrégés

- MM. FOURRIER. — Orthopédie.
HOUDARD. — Chirurgie Générale.
JANNY. — Neuro-Chirurgie.
Mlle RAMPON. — Médecine Générale.
MM. RENARD. — Pneumo-Phtisiologie.
TOURNILHAC. — Neurologie et Psychiatrie.

Attaché principal : M. BERTHON.

Conservateur de la Bibliothèque : M. ARCHIMBAUD.

La Faculté décide que les opinions émises dans les travaux et mémoires présentés à l'occasion d'une soutenance de thèse de Doctorat en Médecine ou en Pharmacie doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner, ni approbation ni improbation. (Délibération en date du 6 juin 1956).

Meis et Amicis

AVANT PROPOS

Ce travail a pu être réalisé grâce à une étroite collaboration technique entre le Laboratoire de Chimie Biologique et de Pharmacodynamie de Monsieur le Professeur Bastide et le Laboratoire d'Histologie et d'Embryologie de Monsieur le Professeur Turchini.

Depuis que Monsieur le Professeur Bastide nous a accueillie dans son service, il nous a donné le privilège de faire également partie de sa famille scientifique, qu'il nous permette ici de l'assurer de notre indéfectible affection.

Ce travail est, en effet, le résultat de la fructueuse collaboration de toute son Equipe de chercheurs et chacun y retrouvera le meilleur de lui-même.

Monsieur le Doyen Meyniel nous a toujours réservé l'accueil le plus chaleureux, il manifeste une fois de plus l'intérêt qu'il nous porte en présidant ce jury de Thèse, qu'il soit assuré de notre fidèle reconnaissance.

Monsieur le Professeur Dastugue nous a accueillie dans ce Laboratoire qui fut le sien, en nous accordant sa confiance et son estime, qu'il veuille trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

Monsieur le Professeur Tronche nous a toujours témoigné sa bienveillance, il la renouvelle en acceptant de participer à ce jury de Thèse, qu'il trouve ici l'expression de notre profonde et durable amitié.

Monsieur le Professeur Turchini nous a ouvert les portes de son Laboratoire, nous le prions d'accepter le témoignage de notre vive gratitude.

Nous associons ici dans une même pensée respectueuse, tous nos Maîtres de la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Clermont-Ferrand.

INTRODUCTION

Depuis plusieurs années le Laboratoire de Chimie Biologique et de Pharmacodynamie de la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Clermont-Ferrand, s'est intéressé à la prospection de l'équipement enzymatique de nombreux milieux biologiques. Ainsi, nous avons été amenée à étudier les activités enzymatiques rénales. Nous avons entrepris leur examen systématique du point de vue bibliographique, en y joignant, à l'aide de techniques éprouvées au Laboratoire, quelques premières recherches expérimentales que nous nous proposons de poursuivre ultérieurement. Aussi ne pourra-t-on s'étonner de voir notre mémoire divisé en deux parties, suivies d'une conclusion générale :

— La partie consacrée aux recherches bibliographiques groupe des généralités sur les enzymes et sur le rein (Chapitre I) ; les Oxydoréductases (Chapitre II) ; les Transférases (Chapitre III) ; les Hydrolases (Chapitre IV) ; les Lyases (Chapitre V) ; les Isomérases (Chapitre VI) ; les Activités métaboliques (Chapitre VII).

— La partie consacrée aux recherches expérimentales comprend l'examen des généralités sur les prélèvements et les dosages (Chapitre I) ; l'activité lactate-déshydrogénasique (Chapitre II) ; l'activité α -hydroxybutyrate-déshydrogénasique (Chapitre III) ; l'activité glucose-6-phosphate déshydrogénasique (Chapitre IV) ; l'activité monoamine-oxydasique (Chapitre V) ; les activités aspartate et alanine-aminotransférasiqes (Chapitre VI) ; l'activité salicylestérasique (Chapitre VII) ; les activités cholinestérasiques (Chapitre VIII) ; l'activité 5-nucléotidasique (Chapitre IX) ; l'activité glucose-6-phosphatasique (Chapitre X) ; l'activité β -glucuronidasique (Chapitre XI) ; l'activité leucine-aminopeptidasique (Chapitre XII) ; l'activité glutaminasique 1 (Chapitre XIII) ; l'activité adénosine-triphosphatasique (Chapitre XIV) ; l'activité 5-hydroxytryptophane décarboxylasique (Chapitre XV) ; l'activité glucose-6-phosphate isomérasique (Chapitre XVI).

— Il nous a paru bon, enfin, de résumer en quelques lignes les conclusions générales auxquelles nous avons abouti.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

PREMIÈRE PARTIE

RECHERCHES BIBLIOGRAPHIQUES

La recherche bibliographique des travaux relatifs aux activités enzymatiques rénales a été effectuée de façon systématique jusqu'en Octobre 1966. Depuis cette date, vu l'abondante littérature relevée, et par suite du manque de recul, il n'a été analysé que les articles parus dans les revues consultées au Laboratoire. La bibliographie systématique sera mise à jour dans des mémoires ultérieurs.

CHAPITRE PREMIER

LES ENZYMES

« Without enzymes life could not exist and yet enzymes themselves are not living »

J.H. Northrop

Les enzymes représentent les catalyseurs des réactions métaboliques des êtres vivants, réactions qui se déroulent avec une étonnante facilité tant *in vivo* qu'*in vitro*.

La classification adoptée pour cet exposé est établie selon « Enzyme Nomenclature Recommendations 1964 of the International Union of Biochemistry on the Nomenclature and Classification of Enzymes » (359).

Cette classification a permis de remédier aux confusions résultant d'appellations communes à différentes enzymes ; elle apporte un code de systématique enzymatique permettant l'incorporation des enzymes nouvelles.

Il est basé sur le type de réactions catalysées, propriété spécifique de chaque enzyme. La première numérotation répartit les enzymes en 6 classes, puis en sous-classes : 2ème chiffre précisant la nature du donneur, du groupe transféré, de la liaison hydrolysée ou formée, le type d'isomérisation... Le 3ème chiffre caractérise la fraction de la sous-classe (subdivision du type de groupe transféré, du type de liaison hydrolysée...) Le 4ème chiffre caractérise la position de série de l'enzyme dans la fraction de la sous-classe considérée. Les enzymes n'ayant pas reçu de position officiellement précisée seront rangées après celles dont le numéro d'ordre est connu. Cette classification présente enfin le mérite de proposer à côté du nom systématique de l'enzyme, un nom usuel d'utilisation plus aisée ne perturbant que faiblement le nom déjà consacré antérieurement par l'usage courant. Nous avons essentiellement utilisé ce nom usuel pour faciliter la lecture de ce mémoire.

I Oxydoréductases

1.1. OXYDOREDUCTASES AGISSANT SUR LES GROUPEMENTS — CHOH — DES DONNEURS

1.1.1. ENZYMES AVEC N.A.D. ou N.A.D.P. COMME ACCEPTEUR

Alcool déshydrogénase (1.1.1.1) ; L-Iditol déshydrogénase (1.1.1.14) ; D-Iditol déshydrogénase (1.1.1.15) ; Inositol déshydrogénase (1.1.1.18) ; Glucuronate réductase (1.1.1.19) ; U.D.P.G. déshydrogénase (1.1.1.22) ; Lactate déshydrogénase (1.1.1.27) ; β -hydroxybutyrate déshydrogénase (1.1.1.30) ; Malate déshydrogénase (1.1.1.37) ; Isocitrate déshydrogénase (1.1.1.41) ; Phosphogluconate déshydrogénase (1.1.1.43) ; L-Gulonate déshydrogénase (1.1.1.45) ; Glucose-6-phosphate déshydrogénase (1.1.1.49) ; Stéroïdes déshydrogénases (1.1.1.62 à 64).

1.1.99 ENZYMES AVEC D'AUTRES ACCEPTEURS

Choline déshydrogénase (1.1.99.1) ; α -Cétoglutarate déshydrogénase (1.1.99.2) ; Glycéro-phosphate déshydrogénase (1.1.99.5) ; α -Hydroxy-acide-oxydase (1.1.99.6) ; Oxal-acétique-oxydase ; Acide α -cétoglutarique oxydase ; Quinoléine déshydrogénase ; Acridine déshydrogénase ; Oxydases diverses ; Déshydrogénases.

1.2. OXYDOREDUCTASES AGISSANT SUR LES GROUPEMENTS ALDEHYDE ou CETONE DES DONNEURS

1.2.1. ENZYMES AVEC N.A.D. ou N.A.D.P. COMME ACCEPTEUR

Glycéraldéhyde - 3 - phosphate - déshydrogénase (1.2.1.9).

1.2.3. ENZYMES AVEC OXYGENE COMME ACCEPTEUR

Xanthine-oxydase (1.2.3.2.).

1.3. OXYDOREDUCTASES AGISSANT SUR LE GROUPEMENT >CH - CH< DES DONNEURS

1.3.99. ENZYMES AVEC ACCEPTEURS AUTRES QUE N.A.D. ou N.A.D.P.

Succinate-déshydrogénase (1.3.99.1).

1.4. OXYDOREDUCTASES AGISSANT SUR LE GROUPEMENT >CH - NH₂ DES DONNEURS

1.4.1. ENZYMES AVEC N.A.D. ou N.A.D.P. COMME ACCEPTEURS

Alanine-oxydase (1.4.1.1) ; Glutamate déshydrogénase (1.4.1.2) ; Amino-acide déshydrogénase (1.4.1.5) ; Proline-réductase (1.4.1.6).

1.4.3. ENZYMES AVEC OXYGENE COMME ACCEPTEUR

L-amino-acide oxydase (1.4.3.2) ; D-amino-acide oxydase (1.4.3.3) ; Glycine-oxydase ; Mono-amine-oxydase (1.4.3.4) ; Diamine oxydase (1.4.3.6).

1.5. OXYDOREDUCTASES AGISSANT SUR LE GROUPEMENT

$>C = NH$ DES DONNEURS

1.5.1. ENZYMES AVEC N.A.D. OU N.A.D.P. COMME ACCEPTEURS

L-proline oxydoréductase (1.5.1.1) ; Dihydrofolate déshydrogénase (1.5.1.4).

1.6. OXYDOREDUCTASES AGISSANT SUR LE N.A.D. ou N.A.D.P. REDUITS

1.6.4. ENZYMES AVEC UN COMPOSE DISULFURE COMME ACCEPTEUR

Cystine-réductase (1.6.4.1) ; Glutathion réductase (1.6.4.2) ; Lipoamide déshydrogénase (1.6.4.3).

1.6.99. ENZYMES AVEC D'AUTRES ACCEPTEURS

Cytochrome C réductase (1.6.99.3).

1.7. OXYDOREDUCTASES AGISSANT SUR LES AUTRES COMPOSES AZOTES COMME DONNEURS

1.7.3. ENZYMES AVEC OXYGENE COMME ACCEPTEUR

Urate oxydase (1.7.3.3).

1.9. OXYDOREDUCTASES AGISSANT SUR LES GROUPEMENTS HEMES DES DONNEURS

1.9.3. ENZYMES AVEC OXYGENE COMME ACCEPTEUR

Cytochrome-oxydase (1.9.3.1).

1.11. OXYDOREDUCTASES AGISSANT SUR LE PEROXYDE D'HYDROGENE COMME ACCEPTEUR

Catalase (1.11.1.6) ; Peroxydases (1.11.1.7) ; Iodinase (1.11.1.8).

1.13. OXYDOREDUCTASES AGISSANT SUR DE SIMPLES DONNEURS AVEC INCORPORATION D'OXYGENE

Homogentisate oxydase (1.13.1.5) ; Hydroxy - 3 - anthranilique oxydase (1.13.1.6).

1.14. OXYDOREDUCTASES AGISSANT SUR DEUX DONNEURS AVEC INCORPORATION D'OXYGENE DANS UN DONNEUR

1.14.1. ENZYMES AVEC N.A.D. ou N.A.D.P. REDUITS COMME DONNEURS

Benzopyrine hydroxylase ; Cynurénine - 3 - hydroxylase (1.14.1.2).

II Transferases

2.1. TRANSFERASES AGISSANT SUR LES GROUPEMENTS CARBONES

2.1.1. METHYLTRANSFERASES OU TRANSMETHYLASES

Transméthylases diverses.

2.1.3. CARBOXYL ET CARBAMOYL TRANSFERASES

Ornithine-carbamyl-transférase (2.1.3.3).

2.1.4. AMIDINOTRANSFERASES

Glycine-amidinotransférase (2.1.4.1).

2.2. TRANSFERASES AGISSANT SUR ALDEHYDES ET CETONES

Transcétolase (2.2.1.1).

2.3. ACYLTRANSFERASES

2.3.1. ACYLTRANSFERASES, TRANSACYLASES, TRANSACETYLASES

Amino-acide acétyltransférase (2.3.1.1) ; Carnitine acétyltransférase (2.3.1.7) ; Glycine-acétyltransférase (2.3.1.13) ; Lysophosphatide-acylase ; Cyclo-hexyl-alanine-acylase.

2.4. GLYCOSYLTRANSFERASES

2.4.1. HEXOSYLTRANSFERASES

Phosphorylases (2.4.1.1) ; Glucuronyltransférase (2.4.1.17).

2.5. ALKYL TRANSFERASES

Glutathion-5-Alkyl-transférase.

2.6. TRANSFERASES DE GROUPEMENTS AZOTES

2.6.1. AMINOTRANSFERASES

Transaminases ou Aminotransférases (2.6.1.1 à 20).

2.7. TRANSFERASES DE GROUPEMENTS PHOSPHORES

2.7.1. PHOSPHOTRANSFERASES AVEC UN ALCOOL POUR ACCEPTEUR

Hexo-kinase (2.7.1.1) ; Gluco-kinase (2.7.1.2) ; Fructose-1-phosphate transférase (2.7.1.3) ; Phosphofructokinase (2.7.1.11) ; Phosphoribokinase (2.7.1.18) ; Thymidine-kinase (2.7.1.21) ; Phosphoprotéine-kinase (2.7.1.37) ; Pyruvate-kinase (2.7.1.40).

2.7.2. PHOSPHOTRANSFERASES AVEC UN GROUPEMENT CARBOXYLE POUR ACCEPTEUR

Phosphoglycérokinase (2.7.2.3) ; Carbamyl-phosphate-synthéase.

2.7.3. PHOSPHOTRANSFERASES AVEC UN GROUPEMENT AZOTE POUR ACCEPTEUR

Créatine-phospho-kinase (2.7.3.2).

2.7.4. PHOSPHOTRANSFERASES AVEC UN GROUPEMENT PHOSPHORE COMME ACCEPTEUR

Adénylate-kinase (2.7.4.3) ; Nucléoside-monophosphate kinase (2.7.4.4) ;
Thymidine-monophosphate-kinase (2.7.4.9).

2.7.5. PHOSPHOTRANSFERASES AVEC REGENERATION DE DONNEURS

Phosphoglycérémutase (2.7.5.3).

2.7.6. PYROPHOSPHOTRANSFERASES

Pyrophosphate-phosphotransférase.

2.7.7. NUCLEOTIDYLTRANSFERASES

D.N.A. Nucléotidyltransférase (2.7.7.7) ; Ribonucléase (2.7.7.16).

III Hydrolases

3.1. HYDROLASES AGISSANT SUR LES LIAISONS ESTERS

3.1.1. HYDROLASES D'ESTERS CARBOXYLIQUES

Carboxylestérase (3.1.1.1) ; Arylestérase (3.1.1.2) ; Lipase (3.1.1.3) ;
Procaïnéstérase ; Acétylestérase (3.1.1.6) ; Aspirinéstérase, Héroïnédésa-
cétyle ; Cholinéstérases (3.1.1.7 et 3.1.1.8) ; Gluconolactonase (3.1.1.17) ;
Aldonolactonase (3.1.1.18) ; Uronolactonase (3.1.1.19).

3.1.3. HYDROLASES D'ESTERS MONOPHOSPHORIQUES

Phosphatase alcaline (3.1.3.1) ; Phosphatase acide (3.1.3.2) ; 5-Nu-
cléotidase (3.1.3.5) ; Glucose-6-phosphatase (3.1.3.9).

3.1.4. HYDROLASES D'ESTERS DIPHOSPHORIQUES

Désoxyribonucléase (3.1.4.5).

3.1.6. HYDROLASES D'ESTERS SULFURIQUES

Arylsulfatase (3.1.6.1).

3.2. HYDROLASES AGISSANT SUR LES COMPOSES GLYCOSYLIQUES

3.2.1. HYDROLASES DES GLYCOSIDES

Amylase α (3.2.1.1) ; Amylase β (3.2.1.2) ; Dextranase (3.2.1.11) ;
Lysozyme (3.2.1.17) ; α -glucosidase (3.2.1.20) ; β -glucosidase (3.2.1.21) ;
 α -galactosidase (3.2.1.22) ; β -galactosidase (3.2.1.23) ; α -Mannosidase
(3.2.1.24) ; β -N-acétylglucosaminidase (3.2.1.29) ; β -Glucuronidase (3.2.1.31) ;
Hyaluronidases (3.2.1.35) (3.2.1.36).

3.2.2. HYDROLASES DES COMPOSES N-GLYCOSYLIQUES

- N.A.D. Nucléosidase (3.2.2.5.).

3.3. HYDROLASES AGISSANT SUR LES LIAISONS ETHERS

Phényléthérase.

3.4. HYDROLASES DES LIAISONS PEPTIDIQUES

3.4.1. HYDROLASES D'AMINO-ACYL-PEPTIDES

Leucine amino-peptidase (3.4.1.1) ; γ -glutamyl transpeptidase (3.4.1.2) ;
Proline iminopeptidase (3.4.1.4).

3.4.3. HYDROLASES DES DIPEPTIDES

Carnosinase (3.4.3.3) ; Cystéinyl-glycine dipeptidase (3.4.3.5) ;
Prolidase (3.4.3.7.).

3.4.4. HYDROLASES DES PEPTIDYL-PEPTIDES

Inulase ; Glutathionase ; Rénine (3.4.4.15) ; Angiotensinase ; Colla-
génase (3.4.4.19.) ; Kallicréine (3.4.4.21.) ; Ocytocinase.

3.5. HYDROLASES AGISSANT SUR LES LIAISONS CARBONE- AZOTE AUTRES QUE DES LIAISONS PEPTIDIQUES

3.5.1. HYDROLASES D'AMIDES LINEAIRES

Asparaginase (3.5.1.1) ; Glutaminases (3.5.1.2) ; Amidase (3.5.1.4) ;
Acétamide désacétylase ; Biotinidase (3.5.1.12) ; Hippuricase (3.5.1.14)
 γ -guanidobutyrate-uréo-hydrolase.

3.5.3. HYDROLASES D'AMIDINES LINEAIRES

Arginase (3.5.3.1).

3.5.4. HYDROLASES DE CYCLO-AMIDINES

Guanine-désaminase (3.5.4.3) ; Adénosine désaminase (3.5.4.4).

3.5.99. HYDROLASES D'AUTRES COMPOSES

Glucose-6-phosphate désaminase.

3.6. HYDROLASES AGISSANT SUR LES ANHYDRIDES D'ACIDES

3.6.1. HYDROLASES D'ANHYDRIDES PHOSPHORYLES

Pyrophosphatases (3.6.1.1) ; A.T.P. ase (3.6.1.3) ; Nucléotide-pyro-
phosphatase (3.6.1.9).

3.7. HYDROLASES AGISSANT SUR LES LIAISONS CARBONE-CAR- BONE

3.7.1. HYDROLASES DE SUBSTANCES CETONIQUES

Cynuréninase (3.7.1.3).

3.8. HYDROLASES AGISSANT SUR LES LIAISONS HALOGENEES

3.8.2. HYDROLASES DE LIAISONS PHOSPHORE-HALOGENE

D.F.P. ase (3.8.2.1).

IV Lyases

4.1. LYASES AGISSANT SUR DES LIAISONS CARBONE-CARBONE

4.1.1. CARBOXYL-LYASES

Pyruvate décarboxylase (4.1.1.1) ; Oxaloacétate décarboxylase (4.1.1.3) ; Aminoacides décarboxylases (4.1.1.10 à 4.1.1.19) ; Histidine décarboxylase (4.1.1.22) ; D.O.P.A. Décarboxylase (4.1.1.26) ; 5-Hydroxy-tryptophane-décarboxylase (4.1.1.28) ; U.D.P. Glucuronate décarboxylase (4.1.1.35) ; Picolinique - carboxylase.

4.1.2. ALDEHYDES - LYASES

Thréonine-aldolase (4.1.2.5) ; Fructose -1- phosphate aldolase (4.1.2.7) ; Fructose-diphosphate aldolase (4.1.2.13).

4.2. LYASES AGISSANT SUR DES LIAISONS CARBONE-OXYGENE

4.2.1. HYDRO-LYASES

Anhydrase carbonique (4.2.1.1) ; Aconitase hydratase (4.2.1.3) ; Phospho-pyruvate hydratase (4.2.1.11) ; L-Sérine déshydratase (4.2.1.13) ; D-Sérine déshydratase (4.2.1.14) ; Acide D-amino lévulinique déshydratase.

4.3. LYASES AGISSANT SUR LES LIAISONS CARBONE-AZOTE

4.3.2. AMIDINE-LYASES

Argininosuccinate lyase (4.3.2.1).

4.4. LYASES AGISSANT SUR LES LIAISONS CARBONE-SOUFRE

Cystéine-désulfurase (4.4.1.1).

V Isomérases

5.1. RACEMASES ET EPIMERASES

5.1.1. ISOMERASES AGISSANT SUR LES ACIDES AMINES ET LEURS DERIVES

Isomérases des acides aminés (5.1.1.1 à 5.1.1.8).

5.1.3. ISOMERASES AGISSANT SUR LES GLUCIDES ET LEURS DERIVES

Aldose-1-épimérase (5.1.3.3).

5.3. OXYDOREDUCTASES INTRAMOLECULAIRES

5.3.1. ISOMERASES AGISSANT SUR LA CONVERSION ALDOSE-CETOSE

Triose-phosphate isomérase (5.3.1.1) ; Ribose-5-phosphate isomérase (5.3.1.6) ; Glucose-6-phosphate isomérase (5.3.1.9).

VI Ligases

6.2. LIGASES FORMANT DES LIAISONS CARBONE-SOUFRE

6.2.1. ACIDE-THIOL LIGASES

Succinyl-Co A synthétases (6.2.1.4 et 6.2.1.5).

6.3. LIGASES FORMANT DES LIAISONS CARBONE-AZOTE.

6.3.1. AMIDE - SYNTHETASES

Glutamine-synthétase (6.3.1.2).

6.3.3. CYCLO-LIGASES

Acide-5-phosphoribosyl-imidazolacétique-synthétase (6.3.3.1).

6.3.4. AUTRES LIGASES CARBONE-AZOTE

Arginino-succinate-synthétase (6.3.4.5).

Synthétases diverses

Arginine-synthétase ; Acide ornithinique-synthétase ; D.N.A.-synthétase ; Désoxythymidylate-synthétase ; Citrate-synthétase.

II - LE REIN

Il serait malaisé de résumer en quelques lignes tout ce qui a été écrit sur l'anatomie et la physiopathologie du rein, et puéril de paraphraser les données élémentaires que l'on trouve dans tous les manuels scolaires, ou dans les diverses encyclopédies. Aussi avons-nous jugé préférable et plus fructueux de renvoyer le lecteur à quelques ouvrages tels celui de Black 1962 (141) ou de Burghelle et Rugendorff, 1966 (194). Qu'il nous soit permis de citer le plan de la magnifique monographie de Black (636 pages) :

— 1^{re} partie : Anatomie du rein, principes de physiologie rénale, mécanisme de la sécrétion urinaire, rein et homéostasie, aspects morphologiques des maladies rénales, le rein en microscopie électronique, fonction rénale et âge.

— 2^e partie : Etiologie des glomérulonéphrites, historique des néphrites, protéinurie, syndrome néphrotique, pyélonéphrite chronique, défaillance rénale aiguë et chronique, lésions tubulaires, chirurgie rénale, radiologie du rein, biopsie rénale percutanée, tests d'activité rénale.

— 3^e partie : Rein et affections générales, rein et hypertensions, rein et complications osseuses, rein et métabolisme du potassium, polyurie, rein et surrénales, aspect génétique des néphropathies.

En ce qui nous concerne, nous décrirons dans la partie expérimentale de ce travail, les lésions rénales observées au cours de nos recherches.

Nous verrons ainsi apparaître la substance médullaire avec ses pyramides de Malpighi à structure radiée et la substance corticale avec ses pyramides de Ferrein et les glomérules de Malpighi des labyrinthes. Un schéma situe les principales formations précitées.

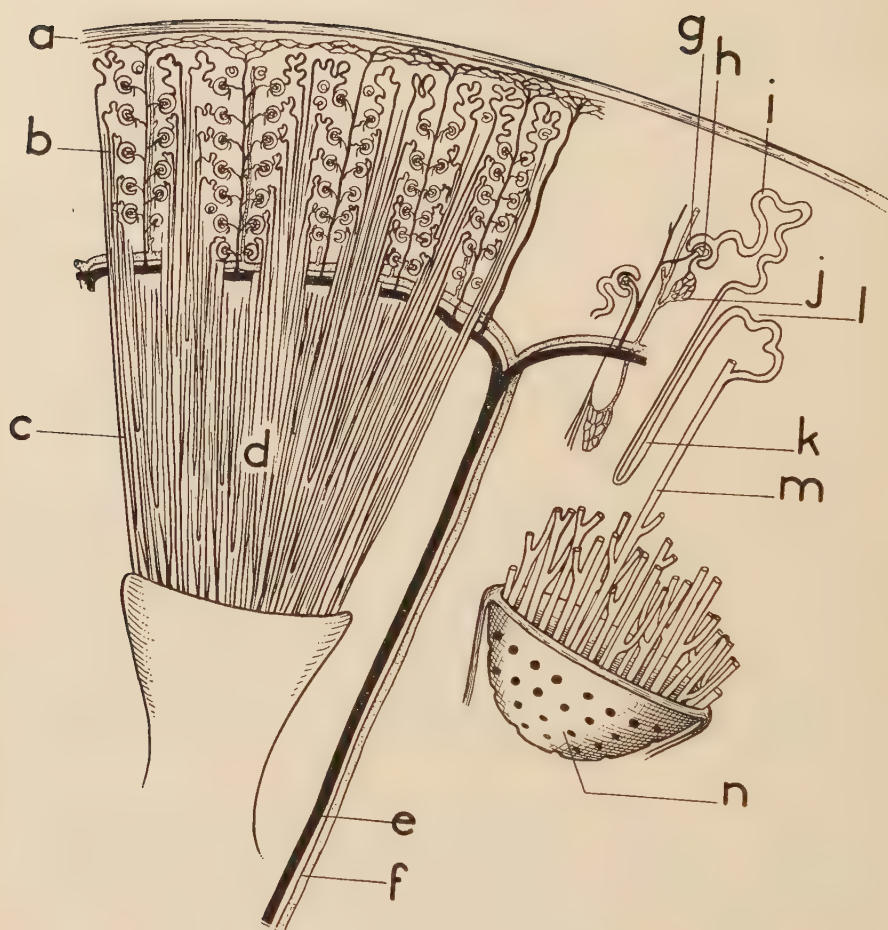


Schéma partiel du rein (*Cliché Courtine*)

a : capsule conjonctive, b : zone corticale, c : zone médullaire, d : pyramide de Malpighi, e : artère lobaire, f : veine lobaire, g : glomérule de Malpighi, h : capsule de Bowmann, i : tube contourné, j : réseau veineux, k : anse de Henlé, l : segment intermédiaire, m : canal de Bellini, n : papille et pores urinaires.

CHAPITRE II

OXYDOREDUCTASES

Les réactions d'oxydoréduction, catalysées par des enzymes rénales sont très nombreuses.

1.1. OXYDOREDUCTASES AGISSANT SUR LES GROUPEMENTS -CHOH - DES DONNEURS

1.1.1. ENZYMES AVEC N.A.D. OU N.A.D.P. COMME ACCEPTEUR

Alcool déshydrogénase (A.D.H.) (1.1.1.1.)

L'alcool déshydrogénase catalyse la transformation de l'alcool en aldéhyde ou cétone. Schmidt et Schmidt, en 1960 (1112), étudient l'activité A.D.H. dans des échantillons de rein humain. Buettner, en 1964 (190), détermine l'activité alcool-déshydrogénasique dans des homogénats et des fractions subcellulaires de rein de Rat. En 1965 (191) il note que le pH le plus favorable est 7,4 ; que l'enzyme est surtout concentrée dans le cytoplasme, mais qu'elle est moins active dans le tissu rénal que dans le foie. Cherrick et Leevy en 1965 (241) constatent que le métabolisme de l'éthanol produit une baisse du taux de N.A.D., réduit ou oxydé, rénal. Debray et coll. en 1965 (311) montrent qu'il est possible de prévenir par administration d'alcool éthylique la lithiase rénale expérimentale à l'éthylène glycol chez le Rat. Cet antagonisme peut s'expliquer par un phénomène de compétition enzymatique en particulier par les enzymes dont le coenzyme est le N.A.D., type A.D.H.

L et D Sorbitol-déshydrogénases (So.D.H.) ou iditol-déshydrogénases (1.1.1.14 et 15)

La So.D.H., est l'enzyme qui déshydrogène les hexitols, tels le L-sorbitol en L-sorbose. Gerlach et Schuermeyer, en 1960 (458), recherchent la So.D.H. dans les reins de Rat présentant des lésions expérimentales.

Ils trouvent une baisse de l'activité enzymatique en rapport avec la lésion rénale. Pietschmann, Lachnit et Reinhardt, en 1962 (977), dosent l'activité So.D.H. pendant l'évolution d'une néphropathie expérimentale à la mercurophylline.

Lindberg, Orstadius et Tanhuanpää en 1962 (732) étudient l'activité So.D.H. dans le rein de Porc normal et après intoxication au CCl_4 . Seul le rein et le foie contiennent des taux considérables d'enzyme. En 1963 (457) Gerlach recherche la répartition de la So.D.H. dans les différents organes humains prélevés par autopsie et décèle une appréciable teneur en So.D.H. dans le rein.

Inositol déshydrogénase (1.1.1.18)

Dans les homogénats de rein de Rat, en 1957, Charalampous et Lyras (232), isolent un système enzymatique oxydatif qui catalyse la conversion oxydative de l'inositol en acide glycuronique. En 1959, Charalampous (230) purifie 400 fois ce système enzymatique correspondant à une enzyme de P.M 68.000, nécessitant des groupements sulfhydrylés, et fortement inhibé par les chélateurs. En 1960, Charalampous (231) étudie le mécanisme par lequel l'enzyme purifiée de rein de Rat clive l'inositol en acide-d-glucuronique, l'inositol est clivé enzymatiquement entre les atomes de carbone 1 et 6, et l'oxygène est fixé.

Glucuronate-réductase (1.1.1.19)

Bublitz en 1966 (187) étudie la spécificité de différents substrats sur la glucuronate-réductase du rein de Porc. Ils notent ensuite l'effet de l'E.D. T.A. sur les réactions enzymatiques individuelles, puis sur la conversion enzymatique du glucuronate et de la glucuronolactone en acide ascorbique.

Uridine-diphospho-glucose-déshydrogénase (1.1.1.22)

En 1963 (829) Miettinen et Leskinen trouvent une activité uridine-diphosphate glucose-déshydrogénasique élevée dans les reins de rats normaux ou soumis à des régimes alimentaires variés.

Lactate déshydrogénase (L.D.H.) (1.1.1.27)

La lactate-déshydrogénase (L.D.H.) catalyse la réaction réversible de l'équilibre acide pyruvique-acide lactique. En 1954, Galeone et Levi (441) recherchent les variations de la L.D.H. lors de néphropathies expérimentales au chlorure mercurique, au cyanure mercurique et au nitrate d'uranyle ainsi que celles déclenchées par ligatures de l'artère rénale, chez le Cobaye, le Lapin et le Chien. Ils notent une baisse générale de la L.D.H. même en absence de lésions histologiques marquées.

— Chez la *Vipère*, Bastide, Laumin et Dastugue, 1967 (93) signalent la présence de L.D.H. rénale.

— Chez les *poissons* (*anguilla* et *conger*), Chieffi et Botte, 1963 (245) établissent un parallèle entre la L.D.H. rénale et la stéroïde 3- β -ol-déshydrogénase.

— Chez la *Grenouille*, Natchin, 1963 (882) décèle une forte activité L.D.H. dans le tube distal du néphron.

— Chez l'embryon de *Poulet*, *in vitro*, Chaube et Carter, 1961 (236), obtiennent une baisse de la L.D.H. rénale après injection de chlorothiazide à l'embryon. Eppenberger, Fellenberg, Richterich et Aebi, 1963 (360) suivent l'élévation de la L.D.H. rénale au cours du développement de l'embryon de Poulet, toujours chez le Poulet, Croisille, 1964 (285) décèle par électrophorèse sur gel d'amidon dans le foie et le rein adulte, 7 formes de L.D.H.

— Chez la *Souris*, Shaw, 1963 (1134) observe des modifications dans la distribution des iso-enzymes de la L.D.H. rénale selon les génotypes des animaux. Selon Luketic, Myren et coll., 1964 (752) les injections S.C. de colchicine n'affectent pas la L.D.H. rénale de la *Souris*.

— Chez le *Rat*, en 1955, Rosa (1054) localise l'activité L.D.H. dans le rein. Wachstein et Lange, 1960 (1292) notent une légère baisse d'activité de la L.D.H. rénale lors de néphrites à l'aminonucléoside (6-diméthyl-amino-purine-3-amino-d-riboside). Dubach et Recant, 1960 (343) observent au contraire une élévation de la L.D.H. sur les glomérules isolés et peu de changement sur l'homogénat total de rein de Rat dans une semblable néphrose à l'aminonucléoside. Dewey et Conklin, 1960 (321), Richterich, Schafroth et Franz, 1961 (1035) examinent sur les différentes fractions de l'homogénat de rein de Rat, les iso-enzymes de la L.D.H. séparées par électrophorèse sur gel d'amidon. « La fraction tubulaire contient essentiellement l' α_1 -L.D.H. la fraction glomérulaire surtout la γ -L.D.H. » Etudiant l'influence du système endocrinien sur quelques activités enzymatiques du tissu rénal de rats traités à l'A.C.T.H., T.T.H. et S.T.H., Nicolini et Petroino, 1961 (888) observent une baisse de la L.D.H. après hypophysectomie et une élévation après A.C.T.H., les autres hormones étant sans action sur la L.D.H. Kissane, 1961 (668) met en évidence l'activité L.D.H. des tubules proximaux de rein de Rat (64 moles de substrat converti par kg. de tissu sec par heure par microdétermination sur des coupes congelées, lyophilisées et disséquées). En 1961, Weber (1312) trouve que l'activité de la L.D.H. rénale du Rat est de l'ordre du tiers de l'activité de cette enzyme au niveau du foie. Chez le Rat, dans la néphrite de Masuggi, Franz et Kluthe, 1962, (423) puis Nagano et Schaefer, 1962 (868) notent une élévation de la L.D.H. des glomérules isolés. Après ligature urétrale unilatérale, Filipari et Losapio, 1962 (388) observent une élévation de la L.D.H. rénale. Velati, en 1962 (1265) étudie les modifications de la L.D.H. rénale du Rat au cours de traitement aux diurétiques. Chez le Rat, Nicolini et Falchi, 1962 (887) trouvent une baisse de la L.D.H. rénale après hypophysectomie suivie d'une élévation après traitement à l'A.C.T.H. Nagano, 1963 (865) décrit une méthode de séparation des glomérules des tubes contournés et détermine l'activité L.D.H. du glomérule isolé. En 1963, Smith et Kissane (1154), mesurent la L.D.H. du rein de Rat au cours du développement ; ils notent une forte élévation de l'activité enzymatique. Rowsell et Turner, 1963 (1070) isolent par sédimentation sur des homogénats de reins de Rat des préparations mitochondriales contenant 5 p. 100 de L.D.H.

Il en est de même pour Barnett, 1964 (81), Hikima, 1964 (578), Hoch-Ligeti et coll., 1964 (586). Chez le Rat porteur de sarcome Hashimoto et coll., 1964 (549) notent une baisse de la L.D.H. rénale. Par électrophorèse sur amidon, Wiggert et Vilee, 1964 (1334) séparent 5 zones d'activités L.D.H. dans les homogénats de reins de Rat.

Siebert et Hannover, 1963 (1145) étudient les propriétés de la L.D.H. des reins de Rat et de Porc. Chez le Rat, selon Coquoin-Carnot, Tordet-Caridroit et coll., 1965 (275) la L.D.H. s'élève dans les 24 heures suivant la naissance. Gloor et Neiditsch-Halff, 1965 (477) recherchent histochimiquement cette enzyme ; Ressler et coll., 1965 (1028) la suivent par électrophorèse.

— Chez le *Lapin*, Tubbs et Greville, 1959 (1240) étudient les propriétés d'une déshydrogénase lactique, obtenue sous forme soluble à partir des mitochondries de rein. Ils notent son inhibition par les agents chélateurs. Stave, en 1960 (1163) mesure dans le rein de Lapin les variations de la L.D.H. au cours des premières semaines de la vie. L'activité enzymatique s'élève après la naissance puis diminue après la période néo-natale. En 1963, Kazimierzczak (653), localise la L.D.H. du rein de Lapin au niveau

de l'anse de Henlé, des tubes contournés et des tubes collecteurs. La même année, Malashenko (780) montre que la dendrodochine élève le taux de la L.D.H. rénale. Diëckhoff, Iwanoff et Koch, 1964 (325) décèlent une élévation de la L.D.H. rénale après administration de Décadurabolin. *

— Chez le *Cobaye*, après brûlures (par exposition à 250°, durant 10 secondes, de 25 p. 100 de la surface corporelle) Rüenauver, Kröner et Stalb, 1963 (1084) notent une élévation de la L.D.H. sérique et aucun changement de la L.D.H. rénale.

— Chez le *Chien*, au cours de l'hypokaliémie expérimentale, Nagano et coll., 1963 (867) notent une légère élévation de la L.D.H. rénale. Toujours chez le Chien, Mattenheimer, Pollak et De Bruin, 1964 (806) étudient la L.D.H. rénale, de pH optimum 7,15 qui est présente dans les tubes contournés distaux, la zone médullaire, les tubes contournés proximaux et les glomérules, aux taux respectifs de 178,0 - 108,6 - 149,6 - 37,2 (en moles de substrat métabolisé en 1 heure à 37° par kg. de poids de tissu sec). Chez le Chien, Pollak et coll. 1965 (989) n'observent pas de changement de la L.D.H. rénale après dose de charge en chlorure d'ammonium. Czok, 1965 (291) suit les variations de la L.D.H. après intoxication au CCl_4 .

— Chez l'*Homme*, Rosalki et Wilkinson, 1959 (1058) apprécient l'activité de la L.D.H. urinaire dans les maladies rénales et notent son élévation qu'ils attribuent aux lésions cellulaires dans cet organe. Il est à noter que West et Zimmerman, 1958 (1328) n'avaient pu établir chez 43 néphritiques de relation entre le degré d'azotémie et les valeurs de la L.D.H. sérique. En 1960, Schmidt et Schmidt (1112) décèlent une activité L.D.H. dans le rein humain et ceci est confirmé par Dubach, 1963 (341) tant au niveau des glomérules que des tubes contournés. Bonting, Pollak, Muehrcke et Kark, 1960 (159) recherchent quantitativement la répartition de la L.D.H. dans les reins de l'Homme, du Singe, du Chien, du Rat, du Lapin, de la Grenouille et du Crapaud. « L'enzyme est présente dans toutes les parties examinées : les tubes corticaux présentent toujours une activité supérieure à celle des glomérules. Les valeurs les plus élevées se rencontrent chez l'Homme et le Chien, les plus basses chez la Grenouille. Dans les cellules, la L.D.H. est presque exclusivement dans le cytoplasme ».

Pollak, Bonting, Muehrcke et Kark, 1960 (986), Mattenheimer, Pollak, Muehrcke et Kark, 1961 (807) dosent la L.D.H. dans les reins humains normaux et pathologiques. Une baisse de l'activité enzymatique est observée dans les syndromes de Fanconi avec cystinurie. Pollak, Bonting, Muehrcke et Kark, 1960 (986) notent une élévation de la L.D.H. dans le lupus glomérulonéphritique mais non dans le lupus glomérulitique. Schmidt et Schmidt, 1962 (1113), Pollak et Mattenheimer, 1962 (987) ne notent pas de différence dans la répartition de la L.D.H. rénale chez l'Homme et diverses espèces animales. Recherchant la L.D.H. dans les tissus fœtaux humains, Wiggert et Villee, 1962 (1333) puis Wachsmuth et Pfeleiderer, 1963 (1284) et Ecobichon et Kalow, 1964 (351), isolent par électrophorèse sur gel d'amidon, 5 iso-enzymes dans les homogénats de cœur, de foie, de rein, de poumon et de cortex cérébral. Wacker et Dorfman, 1962 (1299), Amador, Zimmerman et Wacker, 1963 (28), Richterich et Burger, 1963 (1031), Crispens, 1963 (284), décèlent une forte élévation de la L.D.H. chez les sujets présentant un cancer du rein. Coltorti, Ascione, Guisti et Di Simone, 1962 (262), Dubach, 1963 (341), notent une corrélation entre les taux élevés de L.D.H. urinaire et la protéinurie, lors d'affections rénales. Etudiant, chez l'enfant, les variations des systèmes enzymatiques lors de

néphropathies, Royer, 1962 (1071), rappelle qu'il est classique d'observer une baisse de la L.D.H. Rosalki, 1963 (1057) trouve que la L.D.H. rénale humaine présente une activité voisine de celle du cœur et supérieure à celle du foie, des hématies, du placenta et des poumons. Les variations de la L.D.H. ont été suivies par Okawa et coll., 1963 (910) dans l'hyperparathyroïdisme, Hodler, 1964 (587), Lee et Mattenheimer, 1964 (718) dans les néphropathies, Laboranti, 1964 (703) dans les états de choc, Wilkinson et Withycombe, 1965 (1336) post-mortem. En 1965, Withycombe, Plummer et Wilkinson (1340), sur des extraits de reins, de cœur et de foie humains mettent en évidence la spécificité des activités L.D.H. vis à vis du pouvoir inhibiteur de l'urée.

β-hydroxybutyrate déshydrogénase (β-H.B.D.H.) (1.1.1.30) et (α-H.B.D.H.) D.H.)

— Chez le Poulet, Pearse, La Ham et Janisan en 1963 (951) étudient les variations enzymatiques rénales de la β-H.B.D.H. au cours du développement.

— Chez la *Souris*, Walker, 1963 (1305) remarque que la β-H.B.D.H. rénale présente une répartition limitée aux mitochondries des tubes proximaux et distaux.

— Chez le *Rat*, Hess et coll., 1958 (569) décèlent histochimiquement la présence de β-H.B.D.H. dans la portion terminale des tubes proximaux et dans la branche ascendante de l'anse de Henlé. Selon Weinbach et Garbus, 1959 (1319) l'H.B.D.H. rénale diminue chez le Rat âgé. Mustakallio et coll., 1960 (856) trouvent, chez le même animal une répartition quelque peu différente et notent sa diminution après action des diurétiques mercuriques au niveau de la portion terminale des tubes contournés. Lors de néphrose expérimentale déclenchée par injection sous-cutanée de 1,75 mg d'aminonucléoside p. 100 g de poids corporel chez le Rat, Hess, 1960 (567) décèle une baisse de la β-H.B.D.H. Hikima, en 1964 (578), décrit en détail la distribution de la β-H.B.D.H. dans le rein de Rat. Gloor et Neiditsch-Halff, en 1965 (477), ne peuvent mettre en évidence la présence de β-H.B.D.H. dans le rein de Rat par une méthode histochimique au tétrazolium.

— Chez le *Lapin*, Kazimierzczak, 1963 (653) recherche histochimiquement la β-H.B.D.H. au cours du développement. L'enzyme est présente chez l'adulte dans la portion ascendante de l'anse de Henlé et dans la partie proximale des tubes contournés alors qu'aux environs de la naissance elle est localisée à la partie distale des tubes contournés et n'est que peu décelable dans l'anse de Henlé.

— Chez l'*Homme*, Rosalki, 1963 (1057) classe l'activité de α-H.B.D.H. de différents organes dans l'ordre décroissant suivant : cœur, rein, muscle, foie, poumon, placenta.

Malate déshydrogénase (M.D.H.) (1.1.1.37.)

La malate déshydrogénase, enzyme très répandue, catalyse la conversion de l'acide malique en acide oxalacétique.

— Chez la *Grenouille* verte, Natchin en 1963 (882) dose l'activité M.D.H. dans les différentes parties du néphron.

— Chez le *Rat*, Dewey et Conklin, en 1960 (321), séparent l'activité M.D.H. rénale par électrophorèse sur gel d'amidon, Mustakallio, Pitkanen et Nikkila en 1960 (856) étudient l'action des diurétiques sur l'activité M.D.H.

des homogénats de rein de Rat, ils notent une baisse de cette activité par méthodes histochimiques et macroscopiques. Kissane en 1961 (668) détermine l'activité enzymatique M.D.H. dans les différents segments du tube proximal rénal, chez des rats normaux. Cette activité est plus forte dans le tube contourné que dans la portion droite. Mattenheimer, Pollak, Muehrcke et Kark en 1961 (807) observent une augmentation de l'activité M.D.H. rénale chez des sujets normaux à qui l'on donne du NH_4Cl pendant 7 jours dans l'acidose tubulaire, l'hypokaliémie. Nicolini et coll., en 1961 (888), puis en 1962 (887), étudient l'effet des hormones hypophysaires dans le tissu rénal de rats hypophysectomisés. Après une baisse de l'activité due à l'hypophysectomie ils notent une augmentation de l'activité M.D.H. après traitement par A.C.T.H., T.T.H. et S.T.H. Nielson et Klitgaard, en 1961 (890) examinent les effets du jeûne et de l'alimentation sur l'activité enzymatique rénale du Rat. Ils constatent une variation dans l'activité M.D.H. en rapport avec l'état physiologique. Rahman, Grollman et Packer en 1961 (1005) trouvent une baisse de l'activité M.D.H. rénale chez les rats rendus hypertensifs par rapport à celle de rats normaux. Richterich et Franz en 1961 (1032), puis Nagano en 1963 (865) décrivent une méthode pour isoler le glomérule de rein de Rat, et font une étude comparative de l'activité enzymatique des différentes parties du rein. Il apparaît que la M.D.H. est fortement concentrée dans les tubes. Taggart, Angielski et Morell (1202), Klingenberg et Pette (673) en 1962, déterminent les proportions d'enzymes mitochondriales et de M.D.H. du rein de Rat. En 1962, Filipari et Losapio (388) étudient le comportement de la M.D.H. rénale chez le Rat après anurie induite par ligature urétérale. Nagano et Schaefer en 1962 (868), déterminent l'activité enzymatique dans le glomérule isolé de reins de rats normaux et néphrotiques, celle-ci se révèle basse dans les deux cas. Velati, 1962 (1265) suit la M.D.H. au cours de traitement aux diurétiques, Metcalf, Kaiser et Spargo en 1963 (821) provoquent un syndrome néphrotique dans les reins de Rat par injection d'aminonucléoside et dosent l'activité M.D.H. chez les rats normaux et intoxiqués. Ils constatent une augmentation de l'activité M.D.H. chez les rats traités entre le 7^e et le 12^e jour après l'injection. Hikima, en 1964 (578) décrit en détail la distribution de la M.D.H. rénale du Rat grâce à une méthode histochimique qu'il a améliorée. En 1965, Coquoin-Carnot, Tordet-Caridroit et Carnot-Manuel (275) décèlent l'activité M.D.H. dans le rein de Rat à la naissance, et notent une hausse considérable dans les premières 24 heures. Il est intéressant de signaler que Dubach et Recant en 1961 (344) utilisent des injections de M.D.H. pour tester la perméabilité rénale chez des rats atteints de néphrose expérimentale. Une augmentation de l'activité M.D.H. exogène ou endogène est d'abord mise en évidence lorsque la protéinurie atteint 100 mg/24 h. Cette observation va à l'encontre de la possibilité qu'il y aurait d'une exagération lente de l'ouverture du filtre dans le glomérule avec le passage des molécules de M.D.H. avant l'albumine. Tordet-Caridroit et Roux en 1966 (1231) recherchent les effets de la phloridzine sur la M.D.H. rénale du Rat.

Chez le *Cobaye*, en 1955, Martin, Cooper, Chaudhuri et Green (796) puis Chaudhuri, Suter et coll. en 1963 (238) provoquent une tuberculose expérimentale par injection de *Mycobacterium Tuberculosis*. Il en résulte une baisse de l'activité M.D.H. dans le cortex rénal.

Chez le *Lapin*, Kazimierzczak, en 1963 (654), puis Stave en 1964 (1165) recherchent l'activité M.D.H. rénale, à différentes étapes du développement.

Ils déterminent histologiquement et biochimiquement les modifications qui interviennent.

En 1964, Dieckhoff, Iwanoff et Koch (325) trouvent une baisse de l'activité M.D.H. dans le rein de Lapin du 8^e au 12^e jour après sa naissance. Les mêmes auteurs recherchent les effets produits par les métabolites sur l'activité enzymatique rénale M.D.H. du Lapin. Puis Dieckhoff, Cobet, Koch et Munchmeyer (323), provoquent une néphrite au sérum d'Oie et trouvent une légère hausse de la M.D.H. rénale.

— Chez le *Chien*, Mattenheimer, Pollak et De Bruin en 1964 (806) recherchent l'activité M.D.H. rénale et la comparent avec celle du Rat et de l'Homme. Tyler, Williams, Kountz, Kapros et Dempster en 1964 (1242) recherchent l'activité enzymatique M.D.H. dans les homogénats de rein de chiens normaux, ou ayant un rein homotransplanté ou autotransplanté ou présentant une ischémie : 24 heures après, ils notent une baisse de l'activité enzymatique. Après 5 jours, l'activité enzymatique des reins homotransplantés revenait à la normale. Czok en 1965 (291), après intoxication au CCl₄, détermine l'activité M.D.H. dans les surnageants d'homogénats de rein de Chien. Pollak, Mattenheimer, De Bruin et Weinman (989) en 1965, notent une hausse de la M.D.H. dans le néphron de Chien en état d'acidose.

— Chez l'Homme, Schmidt et Schmidt en 1960 et 1962 (1112, 1113) dosent l'activité M.D.H. dans le tissu rénal et précisent les conditions optima d'activité de substrat, du tampon, du pH. Royer, en 1962 (1071) étudie les variations enzymatiques des cellules rénales dans les néphropathies chez l'enfant. Wiggert et Villee en 1962 (1333), puis Lee et Mattenheimer en 1964 (718) trouvent une nette activité M.D.H. dans le tissu rénal foetal et adulte humain. En 1964, Laboranti (703) étudie les variations de la M.D.H. rénale dans le choc hémorragique.

Isocitrate déshydrogénase (I.C.D.H.) (1.1.1.41)

L'isocitrate déshydrogénase catalyse la déshydrogénation de l'acide isocitrique.

— Chez la *Grenouille*, Natchin 1963 (882) décèle une forte activité I.C.D.H. dans le tube proximal du néphron.

— Chez le *Poulet*, en 1963, Eppenberger, Fellenberg, Richterich et Aebi (360) suivent l'évolution de l'I.C.D.H. rénale au cours du développement.

— Chez le *Rat*, en 1960, Dubach et Recant (343) dosent par une méthode histochimique quantitative l'activité I.C.D.H. dans le glomérule isolé d'animaux normaux et néphrotiques. Celle-ci est plus basse dans le glomérule que dans l'homogénat rénal entier. Chez le Rat néphrotique l'activité enzymatique est inchangée. Mustakallio, Pitkanen et Nikkila en 1960 (856) notent l'effet des diurétiques mercuriels sur l'activité enzymatique rénale. Ils localisent histologiquement l'I.C.D.H. rénale, au niveau des tubes contournés. Cette localisation est confirmée en 1961 par Kissane (668), Richterich et Franz (1032), en 1962 par Schmidt et Schmidt (1113), en 1964 par Hikima (578). Zimmermann, 1961 (1374) note une baisse de l'I.C.D.H. rénale après injection de doses sub-léthales de malonate de sodium. Klingenberg et Pette, 1962 (673) trouvent un parallélisme entre les taux de N.A.D.P. et d'I.C.D.H. rénaux. Paz, Rees et Spector, en 1962 (950), notent une fuite d'I.C.D.H. dans l'urine du Rat intoxiqué au nitrate d'uranyle. Costello et Darago, en 1964 (277), rapportent que l'I.C.D.H. rénale est inhibée par l'administration d'extrait parathyroïdien. Il en est de même après certains anesthésiques selon Balestra et Marchiaro, 1964 (70).

— Chez le *Lapin*, Kazimierczak, en 1963 (653), suit les modifications de l'I.C.D.H. rénale, au cours du développement de l'animal et sa localisation dans les différentes parties du néphron des foetus. Malashenko, en 1963 (780) note une élévation de l'I.C.D.H. rénale chez des lapins auxquels on administre de la dendrocholine. Nagano, en 1963 (865) décrit une méthode pour isoler le glomérule du rein de Lapin, puis détermine l'I.C.D.H.

— Chez l'*Homme*, Schmidt et Schmidt, en 1960 (1112), dosent l'activité I.C.D.H. sur des échantillons de tissu rénal. Dubach, en 1965 (342), étudie la distribution quantitative de l'I.C.D.H. dans le néphron. Celle-ci est élevée dans le tube distal et plus faible dans le glomérule.

Phosphogluconate déshydrogénase (6-P.G.D.H.) (1.1.1.43.)

Cette enzyme catalyse, en présence de N.A.D.P., la transformation du 6-phospho-gluconate en ribulose-5-phosphate et en anhydride carbonique.

— Chez la *Grenouille*, Karnovsky et Himmelhoch en 1961 (644) trouvent une activité élevée de la 6-P.G.D.H. dans le tube proximal du néphron et basse dans le tube distal quelle que soit la saison. En 1954, Glock et McLean (475) puis Newburgh et Cheldelin, 1956 (886) décèlent la 6-P.G.D.H. rénale chez le *Rat* et le *Lapin*. Hess et Pearse 1959 (571) montrent que la 6-P.G.D.H. s'élève dans l'ischémie rénale du Rat et diminue dans le rein opposé, Weber, 1961 (1312) décèle une faible activité 6-P.G.D.H. dans le rein de Rat (le douzième de celle du foie), en rapport avec la faible activité des catabolismes oxydatifs rénaux. Kissane, 1964 (670) note une plus forte activité 6-P.G.D.H. dans les tubes proximaux étroits. Chez le Rat, Fischer, 1961 (392) montre que la 6-P.G.D.H. au niveau de la *macula densa* est en relation avec la rénine dans les hypertensions expérimentales. Lee et Mattenheimer, 1964 (718) décèlent la 6-P.G.D.H. glomérulaire chez le Rat. Hess et Regoli en 1964 (573) suivent cette enzyme dans le rein de Rat rendu hypertendu.

N.A.D. - L - Gulonate déshydrogénase (1.1.1.45.)

Cette enzyme convertit le gulonate en 3-céto-gulonate. Bublitz et York publient en 1961 (188) quelques observations sur la N.A.D. - L - Gulonate-déshydrogénase du rein de Porc.

Glucose-6-phosphate déshydrogénase (G.6.P.D.H.) (1.1.1.49.)

Cette enzyme catalyse, en présence de N.A.D.P., la transformation du glucose-6-phosphate en 6-phosphogluconate. Dans sa récente étude des enzymes du rein, Sev'tlova, 1963 (1131) rappelle le rôle important de la G.6.P.D.H. dans la teneur en rénine de la *macula densa*.

— Chez la *Grenouille*, Karnovsky et Himmelhoch, 1961 (644), puis Natchin, 1963 (882) trouvent une forte activité G.6.P.D.H. dans le tube proximal du néphron.

— Dans l'embryon de *Poulet*, Eppenberger et coll., 1963 (360) décèlent une faible activité de la G.6.P.D.H. rénale, avec élévation au moment de l'éclosion.

— Chez la *Souris*, Freses et Campos, 1964 (428) décèlent la G.6.P.D.H. dans le tube rénal proximal. Pour Luketic et coll., 1964 (752) l'enzyme n'est pas affectée par l'injection S.C. de colchicine.

— Chez le *Cobaye*, Avezù et coll., 1954 (58), après intoxication à l'alloxane et à la cortisone notent une baisse des déshydrogénases rénales.

— Chez le *Rat*, Glock et McLean, 1954 (475) décèlent la G.6.P.D.H. dans le rein. En 1959, Hess et Gross (568), Hess et Pearse (570), à la suite de la baisse de G.6.P.D.H. dans les reins de rats rendus hypertensifs et de l'élévation dans l'ischémie, pensent que « la partie la plus externe du rein ou *macula densa* contient de la G.6.P.D.H. qui joue un rôle dans l'élaboration de la rénine. Le glomérule et l'appareil juxtaglomérulaire ne sont pas seuls responsables de la formation de la rénine ». Les artérioles corticales ont également un rôle sécrétoire. Chez le Rat Wistar, Mustakallio et coll., 1960 (856) trouvent histologiquement une activité G.6.P.D.H. décroissant de la médulla interne à la corticale externe. Lors de la néphrose expérimentale à l'aminonucléoside, Hess, 1960 (567) note une élévation de la G.6.P.D.H. des cellules glomérulaires. Weber, 1961 (1312) pense que la faible teneur rénale en G.6.P.D.H. est en rapport avec le faible catabolisme oxydatif de ce tissu par opposition à celui du foie. Dubach et Recant, 1960, 1962 (343, 345) observent une forte élévation de la G.6.P.D.H. dans le glomérule isolé et dans l'homogénat total de rein de Rat néphrotique. Chez le Rat normal, Kissane, 1961, 1964 (668, 670) trouve que la G.6.P.D.H. est plus élevée dans la portion étroite des tubes proximaux. Il en est de même pour Richerich et Franz, 1961 (1032). Fischer, 1961 (392), Hess et Regoli, 1964 (573), Karl, 1964 (642), Lee et Mattenheimer, 1964 (718) pensent que les enzymes du shunt des hexoses monophosphates au sein de la *macula densa* sont en relation avec l'activité de la rénine dans les hypertension expérimentales. Nagano, 1963 (865) décèle la G.6.P.D.H. dans le glomérule isolé de rein de Rat. Coquoin-Carnot, Tordet-Caridroit et Carnot-Manuel en 1965 (275) ne peuvent détecter la présence de G.6.P.D.H. pendant les 24 premières heures après la naissance et décèlent une faible activité enzymatique jusqu'au 3^e jour, dans le rein de Rat.

— Chez le *Lapin*, Glock et McLean, 1954 (475) remarquent que la G.6.P.D.H. existe dans le cortex rénal à un taux double de celui relevé dans la médulla. Durant les premières semaines de la vie, Stave, 1960 (1163) ne note pas de variation de la G.6.P.D.H. rénale chez cet animal, puis en 1964 (1165) il décèle une légère élévation. Kazimierzczak, 1963 (653) localise la G.6.P.D.H. à la *macula densa*. Dans les cultures de reins de Lapin, *in vitro*, Lieberman, 1964 (730) observe que le manque de glucose n'inhibe pas l'élévation de la G.6.P.D.H.

— Chez le *Chien*, Nagano et coll., 1963 (865) décèlent une baisse de la G.6.P.D.H. rénale dans l'hypokaliémie (20 p. 100).

— Chez l'*Homme*, après biopsie, Yaffe, Craig et Fellers, 1960 (1353), lors d'une acidose rénale tubulaire notent une baisse de la G.6.P.D.H. dans cet organe. Lors d'anémies néphrogéniques Dittrich, 1962 (331) note une élévation de la G.6.P.D.H. érythrocytaire. Dubach, 1965 (342) montre que la G.6.P.D.H. est plus élevée dans le glomérule que dans le tube distal.

Stéroïdes-déshydrogénases (St.D.H.) (1.1.1.62. à 64)

En 1963, Ryan, Meigs, Petro et Morrison (1088) trouvent dans les reins de rats femelles une enzyme capable de convertir l'oestriol en 16-cétoestradiol, cette enzyme est absente chez le Rat mâle ou chez les rats impubères des deux sexes. Chieffi et Botte en 1963 (245) montrent qu'une enzyme, la stéroïde-3 β -ol-déshydrogénase, contenue dans le tissu inter-rénal, est capable de transformer la prégnénolone en progestérone. Chez l'Anguille et le Congre, cette enzyme est absente des corpuscules de Staninius. Aoshima et Kochakian, en 1963 (35) comparent l'activité de la 17 β -hydroxy-stéroïde-déshydrogénase chez plusieurs espèces de mammifè-

res : Cobaye, Lapin, Souris, Rat, Hamster et Chien et ils étudient sa répartition intracellulaire. En 1964 Aoshima, Kochakian et Jadrijevic (36) montrent l'activité des N.A.D. et N.A.D.P. spécifiques 3α et $\Delta 5$, 3β hydroxystéroïde-déshydrogénases, dans la fraction microsomiale, après centrifugation de reins de Souris, de Rat et de Hamster. Breuer et Dahm (172), en 1964, étudient la concentration et les propriétés de la 17β -hydroxystéroïde N.A.D. ou N.A.D.P. oxydoréductase du rein de Rat. L'enzyme est bloquée par les agents -SH, mais activée par les ions Zn^{++} . Enfin, Koerner et Hellman en 1964 (681) recherchent l'effet de l'administration de thyroxine sur la 11β -hydroxystéroïde déshydrogénase du rein de Rat.

1.1.99. ENZYMES AVEC D'AUTRES ACCEPTEURS

Choline-déshydrogénase (1.1.99.1.)

Cette enzyme catalyse le passage de la choline à l'aldéhyde de bétaine. En 1952, Richert et Westerfeld (1030) donnent pendant 4 semaines à des rats sevrés un régime additionné de caséine iodée. Ils constatent alors une diminution d'environ un tiers de l'activité choline-oxydasique rénale. Bargoni, Cafiero, Dibella, De Mori et Grillo en 1952 (80) comparent les effets de régimes pauvres en protéines sur l'activité enzymatique du cerveau, des poumons et des reins de rats. Il se trouve que la choline-déshydrogénase diminue seulement dans le rein. En 1954, Eichel (355) mesure photométriquement la choline-déshydrogénase dans les homogénats de rein de Rat. En 1965, Gloor, Neiditsch-Halff (477) déterminent l'activité choline-déshydrogénasique dans la zone médullaire interne du rein de Rat. En 1957 (1175), Stirpe et De Stefano expérimentent les effets d'une mauvaise nutrition calorique chez des rats mâles et femelles adultes. Ils ne trouvent pas de changement notable dans l'activité choline-oxydasique du rein de Rat. Il en est de même chez le Pigeon ayant une nourriture à base de riz ou soumis à un régime de famine. De Stefano et Stirpe en 1957 (1168) trouvent une activité choline-oxydasique rénale plus élevée chez les rats mâles castrés que chez les rats normaux ou femelles. En 1963 (525), Guha et Wegmann localisent histochimiquement la choline-oxydase dans le rein de Rat. Seule la portion corticale montre une réaction positive, le glomérule et l'anse de Henlé présentent une réaction négative. Mazzone et Williams, en 1957 (812), ne trouvent qu'une faible activité choline-oxydasique dans le rein de *Cobaye*.

α -cétoglutarate déshydrogénase (1.1.99.2)

— Chez la *Grenouille*, Natchin, 1963 (882) décèle une activité α -cétoglutarate déshydrogénasique élevée dans le néphron distal.

— Chez le *Rat*, Shore et Shore en 1960 (1141) recherchent les effets du Cl_2Hg sur l' α -cétoglutarate déshydrogénase du rein d'animaux nourris aux choux ou au saccharose. Les reins de rats nourris au saccharose résistent mieux à l'attaque du Cl_2Hg et le système enzymatique est peu modifié.

Glycéro-phosphate déshydrogénase (G.P.D.H.) (1.1.99.5.)

L' α -glycéro-phosphate déshydrogénase catalyse l'oxydation du glycéro-phosphate en phospho-dihydroxyacétone, en présence de N.A.D.

— Chez le *Poulet*, Eppenberger, Fellenberg, Richterich et Aebi (360) étudient en 1963 les variations de la G.P.D.H. à partir du 3^e jour d'incubation de l'embryon jusqu'à l'animal adulte.

— Chez le *Rat*, Hess et Pearse, 1961 (572) décèlent une élévation de la G.P.D.H. dans l'ischémie rénale. En 1962, Nagano et Schaefer (868), puis Nagano en 1963 (865) déterminent l'activité G.P.D.H. dans le glomérule isolé de rein de Rat normal et pathologique. Cette activité est élevée dans les deux cas.

— Chez le *Lapin*, Kazimierzak, 1963 (653) suit les variations de cette enzyme au cours du développement. Stave, en 1964 (1165) recherche le comportement de l'activité enzymatique suivant l'âge dans le rein. Il trouve une activité G.P.D.H. élevée pendant la première période post-natale par rapport à celle de lapins adultes.

— Chez le *Chien*, Czok, en 1965 (291) étudie la G.P.D.H. dans la médulla et le cortex rénal après intoxication au CCl_4 .

— Chez l'*Homme*, Lee et Mattenheimer, 1964 (718), notent les variations de la G.P.D.H. rénale.

α -hydroxy-acide-oxydase (1.1.99.6.)

Robinson, Keay, Molinari et Sizer en 1962 (1045) purifient une 2L- α -hydroxy-acide-oxydase du cortex rénal de Porc. Cette enzyme se rencontre électivement dans la fraction mitochondriale des homogénats rénaux. En 1965 Allen et Beard (21) établissent la présence d' α -hydroxy-acide-oxydase dans les mitochondries de rein de Rat isolées par centrifugation différentielle.

Oxal-acétique-oxydase

En 1949 Schneider et Potter (1115) trouvent que la fraction mitochondriale d'homogénats de reins de Rat possède une activité oxaloacétique-oxydasique élevée alors que les teneurs en cette enzyme sont plus basses dans les autres fractions. Mais cette activité enzymatique est limitée par la présence dans les autres fractions d'enzymes accessoires ou de coenzymes.

Acide α -cétoglutarique-oxydase

En 1952, Grafflin, Gray et Bagley (500) étudient l'activité acide- α -cétoglutarique-oxydasique dans les résidus lavés d'homogénats de rein de Lapin.

Quinoléine déshydrogénase

Chez les rats, après implantation de tumeur, Hashimoto et coll. en 1964 (549) trouvent une baisse de l'activité quinoléine déshydrogénasique rénale.

Acridine déshydrogénase

Chez les rats, après implantation de tumeur, Hashimoto et coll. en 1964 (549) trouvent une baisse de l'activité acridine-déshydrogénasique rénale.

Oxydases diverses

En 1959 (566) Hess publie une revue sur les applications de méthodes chimiques nouvelles pour la localisation des enzymes oxydatives dans les cellules des tubes rénaux, dans des conditions pathologiques. En 1961, Cavallini, De Marco et Mondovi (226) préparent à partir d'homogénats fractionnés de cortex rénal de Cobaye, un système enzymatique capable de convertir la cystamine et la thiocystamine en thiotaurine et en hypotaurine.

En 1961, Himmerlloch et Karnovski (581) font une étude histochimique et biochimique des enzymes oxydatives du néphron de *Necturus Maculosus*. En 1962, Zimmermann et Platt (1376) montrent histochimiquement les modifications des enzymes oxydatives après anesthésie. En 1963, Nakano, Tsuchiya, Shimizu, Yamazoe et Danowski (873) remarquent que les mitochondries de rein de Rat possèdent un système oxydatif capable de désamminer la thyroxine. Cette activité oxydasique paraît être maximum à pH = 8,0. En 1964, Nakano et Danowski (871) continuent leurs recherches sur le système oxydatif des mitochondries de rein de Rat.

Déshydrogénases

En 1953 (142) Black et Speer déterminent l'activité déshydrogénasique dans les coupes de rein de Souris normales ou porteuses de tumeur. Chez ces dernières, l'activité se trouve être plus faible que chez les souris normales. En 1959, Dragoni et Paolini (339), après irradiations de reins, dosent dans ceux-ci l'activité déshydrogénasique. En 1960 (567), après 8 jours d'administration d'amino-nucléoside à des rats, Hess constate une élévation progressive de l'activité déshydrogénasique liée à la glycolyse dans les cellules glomérulaires rénales. En 1962, Natochin (881) localise des déshydrogénases dans les cellules du néphron de Grenouille et trouve une activité plus faible dans le glomérule que dans le tube proximal ou distal. En 1964, Hikima (578) décrit la distribution des déshydrogénases endogènes chez le Rat et le Lapin. Parmi les différents organes examinés, le rein paraît le plus riche en ces enzymes. Barclay et Singh (75) en 1954, recherchent l'activité des déshydrogénases endogènes par une méthode au néotétrazolium. Il se trouve que l'activité est plus forte dans le glomérule que dans les tubes, bien que les résultats soient souvent irréguliers.

1.2. OXYDOREDUCTASES AGISSANT SUR LES GROUPEMENTS ALDEHYDE OU CETONE DES DONNEURS

1.2.1. ENZYMES AVEC N.A.D. OU N.A.D.P. COMME ACCEPTEUR

Glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase (G-3-P-DH) (1.2.1.9)

Cette enzyme convertit le glycéraldéhyde-3-phosphate en 3-phosphoglycérate.

— Chez la *Grenouille*, Karnowski et Himmelhoch, 1961 (644), décèlent une activité G.3.P.D.H. élevée dans le néphron.

— Chez le *Poulet*, en 1963, Eppenberger, Fellenberg, Richterich et Aepli (360) étudient les variations de la G.3.P.D.H. rénale au cours du développement.

— Chez le *Rat*, en 1963, Emmart, Schimke, Spicer et Turner (357) localisent la G.3.P.D.H. rénale au moyen d'anticorps fluorescents.

— Chez le *Lapin*, en 1964, Stave (1165) montre que la G.3.P.D.H. rénale est élevée durant la période post-natale.

— Chez le *Chien*, Czok en 1965 (291) note les variations de la G.3.P.D.H. rénale après intoxication au tétrachlorure de carbone.

— Chez l'*Homme*, Schmidt et Schmidt, 1960, 1962 (1112, 1113) mesurent la G.3.P.D.H. sur des biopsies rénales.

1.2.3. ENZYMES AVEC OXYGENE COMME ACCEPTEUR

Xanthine-oxydase (1.2.3.2.)

En 1954, Friedmann (432) met en évidence la présence de xanthine-oxydase dans les reins de *Crapaud* et de *Grenouille*. De Stefano et Stirpe, en 1957 (1167) trouvent une élévation de l'activité xanthine-oxydasique dans les reins de *pigeons* nourris au riz ou soumis à un régime de famine. Chez le *Rat*, le même régime provoque au contraire une baisse de cette activité enzymatique pouvant aller jusqu'à 50 p. 100. En 1962, Bedrak (103) administre de l'A.C.T.H. à des oiseaux et constate une légère élévation de l'activité xanthine-oxydasique, tandis que chez les oiseaux ayant subi l'ablation des bourses une diminution de l'activité enzymatique se produit. Cette enzyme a été particulièrement étudiée dans le rein de *Poulet* par Landon et Carter, 1960 (705). Elle est inhibée par le chlorothiazide d'après Chaube et Carter, 1961 (236). D'après Chaube, 1962 (235) elle croît jusqu'au 14^e jour de l'incubation chez l'embryon de Poulet. L'inhibition par l'oxytétracycline a été rapportée par Cardona et coll., 1965 (213). Enfin Strittmatter, 1965 (1183) recherche l'enzyme dans le méso et dans le métanéphros de l'embryon de Poulet. En 1963, Gaillard et Debache (439) mettent en évidence que le système xanthine-oxydasique du rein de Rat peut oxyder les alcools en provoquant une diminution de la consommation globale d'oxygène. En 1965 (19) Al-Khalidi et Chaglassian recherchent la distribution de la xanthine-oxydase dans différentes espèces animales. Ils trouvent la présence d'enzyme dans les reins de Chat, Chien, Mouton et Vache.

1.3. OXYDOREDUCTASES AGISSANT SUR LE GROUPEMENT

>CH-CH< DES DONNEURS

1.3.99. ENZYMES AVEC ACCEPTEURS AUTRES QUE N.A.D. OU N.A.D.P.

Succinate déshydrogénase (S.D.H.) (1.3.99.1)

La succinodéshydrogénase catalyse l'équilibre réversible entre les acides succinique et fumarique. En 1945, Raska (1009) décèle une diminution du taux de l'enzyme dans le tissu rénal d'animaux rendus hypertensifs par l'occlusion partielle de l'artère rénale. Scarpelli, en 1961 (1096) localise la S.D.H. intracellulaire révélée par microscopie électronique. Natchin et Krestinskaya, en 1961 (883), étudient la fonction de la S.D.H. dans la réabsorption du sodium dans le néphron des vertébrés. Les mêmes auteurs recherchent ensuite l'activité S.D.H. et le transport du sodium dans les organes régularisant la pression osmotique chez les vertébrés : poissons, amphibiens, oiseaux et mammifères. Pour ces auteurs, chez la Lamproie, seul le segment distal à une haute activité S.D.H. Une injection d'ocytocine à des rats provoque une baisse de l'activité S.D.H. dans le rein. Cette enzyme fait partie intégrale du système enzymatique du transport du sodium. Chez de nombreux vertébrés les mêmes auteurs notent une concentration élevée de l'enzyme dans tous les sites transporteurs de sodium. Wachstein et Bradshaw, en 1965 (1291) décèlent une activité très importante de la S.D.H. dans la zone médullaire interne et les tubules chez le Rat et le Lapin nouveau-né, tandis que chez le Cobaye, l'activité chez le nouveau-né est semblable à celle de l'adulte. Hikima en 1964 (578) décrit une distribution histochimique de détection de la S.D.H. dans des coupes de rein de Rat stockées dans un réfrigérateur pendant une année environ sans

baisse appréciable ni de l'activité enzymatique, ni de l'altération des cellules.

— Chez le *Triton*, Peyrot, 1960 (971) met en évidence la présence de la S.D.H. dans les tubes distaux et proximaux. Ferreri et Peyrot, 1962 (987) ne notent pas de variation de la S.D.H. rénale après thiouracile et gonadectomie.

— Chez le *Crapaud*, Mukherji et Deb, 1963 (854) trouvent que l'activité de la S.D.H. ne semble pas être modifiée ni avant, ni au cours de l'hibernation.

— Chez la *Grenouille*, Karnovsky et Himmelhoch, 1961 (644), remarquent que, dans le néphron, la S.D.H. est en petite quantité dans le tube proximal et élevée dans le tube distal, l'été et l'hiver. Natochin, en 1963 (882), localise histologiquement l'intensité d'activité de la S.D.H. dans le néphron de Grenouille verte. Il trouve une haute activité enzymatique surtout dans la zone épithéliale du tube contourné distal (il y a un rapport étroit entre la teneur de l'activité enzymatique et la richesse des mitochondries, siège des échanges des respirations cellulaires).

— Chez la *Souris*, Bover et Candela, 1960 (163) recherchent l'activité histochimique de la S.D.H. au moyen du Nitro-BT dans le rein. Chez la *Souris* porteuse de tumeur, Matsuura, 1963 (803) observe une baisse de la S.D.H. rénale à la suite de traitements anti-cancéreux. Par contre, Luketic, Myren et coll., 1964 (752) ne notent aucun changement après traitement à la colchicine.

— Chez le *Rat*, en 1952, Bargoni, Cafiero, Dibella et coll. (80) ne notent pas de variation de la S.D.H. rénale chez les animaux recevant un régime carencé en protéines. Barclay et Singh, 1954 (75), puis Defendi et Pearson, 1955 (313), Longley et Bahn, 1955 (744) arrivent à mettre en évidence par le néotétrazolium l'activité S.D.H. du glomérule et des différentes régions rénales. En 1956, Tagliapietra et coll. (1203) étudient la S.D.H. chez des rats de sexes différents. De nombreuses études histochimiques de la S.D.H. rénale ont été rapportées par Sternberg, Farber et Dunlap, 1956 (1172), Mustakallio, Saikkonen et Mustakallio, 1956 (859), Reale et Luzzatto, 1956 (1014), Scherer, 1956 (1107), Oda et coll., 1958 (900), Vacca, 1958 (1249), Fischer et Gruhn, 1959 (394), Pasqualino et Bourne, 1960 (945), Shore et Shore, 1960 (1141), Domjan et Fazekas, 1961 (335), Nielson et Klitgaard, 1961 (890), Strand et Wattenberg, 1962 (1180), Okawa, Somoda et coll., 1963 (910), Schafroth et Richterich, 1963 (1101), Vitolo, 1963 (1278), Aki, 1964 (12), Gloor et Neiditsch-Halff, 1965 (477), Sergeev, 1965 (1130). En 1953, Mustakallio et Telkkä (860) recherchent la localisation de l'enzyme dans les reins de rats normaux et ayant subi des injections de mercurophylline. L'enzyme est absente dans le glomérule chez les témoins ; chez les traités, la S.D.H. disparaît d'abord dans la région distale des tubes. La même constatation est rapportée par de nombreux auteurs :

— après administration de diurétiques mercuriels, Rennels et Ruskin, 1954 (1027), Wachstein, 1954 (1286), Telkkä, et Mustakallio, 1954, 1955 (1214, 1215), Mustakallio et Telkkä 1953, 1955 (860, 861), Bahn et Longley, 1956 (65), Hashimoto et Morita, 1957 (550), Mustakallio et coll., 1960 (857), Mustakallio, Pitkanen et Nikkila, 1960 (856), Velati, 1962 (1265), Feldman, Brenner et Fleisher, 1963 (377),

— après sérum de Lapin anti-rein : Careddu, 1955 (215), Fischer et Gruhn, 1957 (393), Wachstein et Lange, 1960 (1292),

- après hypertension : Bierwagen et Smith, 1957 (127), Eranko et Niemi, 1957 (363),
- après administration de B.K. : Kato, Kusunose, Matsunaga et Yamamura, 1959 (648),
- après traitement aux anti-tuberculeux : Gor'Kova et Grebneva, 1958 (494),
- après régime pauvre en choline : Ahlquist et Telkkä, 1957 (8),
- après tumeurs et nécroses : Guzzon, 1957 (527), Laboranti, 1964 (703), De Witt Baines, 1965 (1341),
- après déplétion potassique : Wachstein et Meisel, 1959 (1296),
- après phénacétine : Eisalo et Talanti, 1961 (356),
- après malonate de sodium : Zimmermann, 1961 (1374),
- après malate de sodium : Worthen, 1963 (1345),
- après néphrose à l'aminonucléoside : Fischer, Tsuji et Gruhn, 1958 (398),
- avec l'âge : Barrows, Roeder et Falzone, 1962 (85),
- après chlorpropamide : Tropeano et coll., 1959 (1234),
- après carence en fer : Beutler et coll., 1959 (126),
- après intoxication au chloroforme : Deb et Chakravarty, 1962 (310),
- après vitamine D : Gounelle, 1963 (498).

Par contre la S.D.H. rénale s'élève chez le Rat :

- durant la régénération hépatique, Guzzon, 1957 (528),
- après irradiation aux R.X. : Rogov et Rozen, 1959 (1051), McKelvey et Bourne, 1963 (764),
- après anoxie : Wegmann, Biget et coll., 1959 (1315),
- après tétrahydro-2-naphtylamine : Orunesu, 1960 (916),
- après aldostérone : Földman, Wander, Wende et Kessler, 1961 (378),
- après hypertrophie : Rosenthal et coll., 1962 (1063).

— Chez le *Cobaye*, Chaudhuri et Martin en 1953 (237) infectent des animaux en injectant soit du *Mycobacterium Tuberculosis* souche H 37 Rv, soit du B.C.G. Ils constatent une réduction de l'activité S.D.H. rénale. Martin, Cooper, Chaudhuri et Green, 1955 (796), Wilburg, 1955 (1335) parviennent à réactiver cette S.D.H. en ajoutant à ces homogénats de rein de cobayes infectés, de l'homogénat de rein de bovins. Ghosh, en 1961 (464) étudie les effets d'un sérum néphrotoxique sur l'activité enzymatique du rein de Cobaye.

— Chez le *Loir*, Herzog en 1964 (565) constate une diminution de la S.D.H. dans les tubes capillaires intertubulaires durant l'hibernation.

— Chez le *Chat*, Zufarov et Shishova, 1961 (1381) recherchent l'activité de la S.D.H. rénale. Zufarov et Khamidov en 1964 (1380) trouvent une élévation de la S.D.H. dans les reins de chats normaux et dénervés après une administration de ^{32}P .

— Chez le *Lapin*, en 1954, Galéone et Levi (441) étudient le comportement de l'enzyme dans des néphropathies expérimentales dues aux sels de mercure et d'uranyle, ainsi que chez des chiens dont la circulation rénale est altérée par ligature de l'artère rénale. Ils ont noté que la S.D.H.

est plus altérée par les sels de mercure que par le nitrate d'uranyle. En 1961, Cascarano, Rubin et Neumann (224) notent une baisse de la S.D.H. rénale après endotoxémie bactérienne. Il en est de même pour Grignon, Lamarche et coll., 1962 (508) après intoxication phalloïdienne. Kazimierzak en 1963 (653) fait une étude histochimique et histologique sur des reins de Lapin à différentes étapes de leur développement (foetus de 24 jours à lapin adulte d'une année), il note les modifications de l'activité S.D.H. et de sa concentration ainsi que sa localisation dans les différentes parties des néphrons de foetus, de jeunes lapins et de lapins adultes. La S.D.H. diminue chez le Lapin, après administration de dendrodochine selon Malashenko, 1963 (780), Cook et Pickering, 1964 (272) isolent la S.D.H. glomérulaire. En 1964 Putzke (997) recherche les conditions techniques les plus favorables à l'étude de la S.D.H. dans le rein de Lapin.

— Chez le *Porc*, Okada, 1964 (909) purifie la S.D.H. rénale.

— Chez le *Chien*, Sugisawa, 1956 (1188) recherche l'effet de la tyroxine sur la S.D.H. rénale, Pakdaman, Stein, Lempert, Boba et Powers en 1962 (928) constatent une diminution progressive de l'activité enzymatique S.D.H. dans l'épithélium tubulaire rénal à la suite de traumatismes aux pattes arrières. Kashchevskaya en 1963 (646) trouve une forte baisse d'activité de la S.D.H. du cortex rénal de rein de Chien lorsque l'enzyme est conservée à la température ambiante. A 0° C l'activité de l'enzyme est mieux préservée. Avec une rapide congélation à — 196° C et décongélation, l'activité est maintenue 35 jours. Avec une congélation lente l'inactivation de l'enzyme est partielle. Tyler, Williams, Kountz, Kapros et Dempster en 1964 (1242) dosent l'activité S.D.H. dans des homogénats de rein après translations rénales et après ischémies. Pausescu et coll., 1965 (949) ne décèlent aucune variation de la S.D.H. rénale chez le Chien maintenu à basse température.

— Chez le *Singe*, Fortelius, 1963 (412) décèle une activité S.D.H. dans le rein cultivé *in vitro*.

— Chez l'*Homme*, Schmidt et Schmidt, 1960 (1112) examinent la S.D.H. du cortex rénal, puis Black, 1962 (141) et Coupland, 1962 (279) celle de tout l'organe. Nanikawa et Janssen en 1965 (875) recherchent l'activité enzymatique rénale de la S.D.H. dans les tissus rénaux de différents mammifères (Souris, Homme, Rat, Lapin) après leur mort, celle-ci demeure inactive après 7 jours, si elle a été conservée à 0°. Cette activité demeure inchangée après un temps plus long.

La *succino-déshydrogénase* présente du fait de sa réversibilité d'action un effet oxydatif que certains auteurs ont particulièrement étudié. Chez l'*Oiseau*, Bedrak, en 1962 (103) fait une étude comparée de trois enzymes oxydatives, dont la succinoxydase. Chez le *Rat*, il faut citer les travaux de Kretchmer et Dickerman, 1953, 1954 (691, 692) Lamperi et Cambiaggi, 1955 (704) Cheli et Lamperi, 1955 (240) Buedin, Entner et Farber, 1955 (189) Wegmann, Biget et coll., 1959 (1315), Barrows et coll., 1960, 1962, 1963 (83, 84, 85) ; chez le *Cobaye*, Duggan et Noll, 1965 (347).

1.4. OXYDOREDUCTASES AGISSANT SUR LE GROUPEMENT >CH-NH₂ DES DONNEURS

1.4.1. ENZYMES AVEC N.A.D. OU N.A.D.P. COMME ACCEPTEURS

D-alanine-oxydase (1.4.1.1.)

En 1964, Mattenheimer, Pollak et De Bruin (806) recherchent les conditions optima pour la mesure de l'activité D-alanine-oxydase. L'activité enzymatique est mesurée dans le glomérule, les tubes distaux et proximaux, les zones médullaires de rein de *Chien*. Ils comparent les résultats avec ceux trouvés dans les homogénats de cortex rénal. Pollak, Mattenheimer, De Bruin et Weinman en 1965 (989) étudient la D-alanine-oxydase seulement dans les homogénats de cortex rénal de *Chien*, prélevé par biopsie, mais ne peuvent le faire dans des coupes congelées à sec. Ils ne trouvent pas de changement dans l'activité enzymatique à la fin du contrôle métabolique ou à la fin de la période d'administration de chlorure d'ammonium.

Glutamate déshydrogénase (G.D.H.) (1.4.1.2.)

Cette enzyme décompose le glutamate en oxoglutarate et en ammoniac.

— Chez le *Rat*, Gaebler et Mathies, 1952 (438) décèlent une élévation de la G.D.H. rénale sous l'effet de la thyroxine. L'activité G.D.H. est localisée dans le rein par Mustakallio et Pitkanen en 1960 (856), puis par Kissane en 1961 (668), Hodler et Richterich en 1961 (588), Klingenberg et Pette en 1962 (673), Rowsell et Turner en 1963 (1070), Papa, Saccone et coll. en 1963 (939). L'enzyme rénale est trois fois plus faible que l'enzyme hépatique, elle est concentrée dans les portions tubulaires droites. Selon Hutchinson et Labby, 1964 (612) elle diminue après régime carencé en protéines ou sous l'influence de l'oxalo acétate. Au contraire elle s'élève après surcharge alimentaire en caséine selon Wergedal et Harper, 1964 (1324).

— Chez le *Lapin*, en 1963, Malashenko (780) constate une élévation de la G.D.H. rénale après administration de dendrodochine.

— Chez le *Chien*, Mattenheimer, Pollak et De Bruin, 1964 (806) comparent la distribution de la G.D.H. avec celle observée chez le *Rat* et l'Homme. Czok, 1965 (291) mesure la G.D.H. médullaire et corticale après intoxication au tétrachlorure de carbone. Selon Pollak, Mattenheimer, De Bruin et Weinman, 1965 (989), l'administration de chlorure d'ammonium ne change pas l'activité enzymatique ; Pausescu, Negrău et Florescu, 1965 (949) font la même constatation après hypothermie.

— Chez l'Homme, Schmidt et Schmidt, en 1960 (1112) trouvent que le rein est particulièrement riche en G.D.H. En 1961, Mattenheimer, Pollak et coll. (807) remarquent que cette activité est faible dans le glomérule et plus élevée dans les tubes contournés sans différence entre les cas normaux et les cas pathologiques. En 1962, Pollak et Mattenheimer (987), puis Hodler en 1964 (587) Lee et Mattenheimer en 1964 arrivent aux mêmes conclusions (718).

Amino-acide-déshydrogénases (1.4.1.5.)

Kun en 1951 (696), Dianzani en 1953 (322), puis Deane, Barnett et Seligman en 1960 (308) démontrent, histochimiquement, par la réduction des sels de tétrazolium, que les reins contiennent des amino-acide-déshydrogénases.

4-cétoproline-réductase (1.4.1.6.)

Smith et Mitoma en 1962 (1156) purifient partiellement la 4-cétoproline réductase du rein de Lapin. L'activité de la 4-cétoproline réductase n'est pas identique à celle d'autres déshydrogénases connues.

1.4.3. ENZYMES AVEC OXYGENE COMME ACCEPTEUR

L et D amino-acide oxydases (L 1.4.3.2.) (D 1.4.3.3.)

Ces enzymes ont été découvertes dans le rein et le foie et sont très répandues. Davies et Yudkin en 1952 (300) étudient la production d'ammoniaque urinaire et concluent que la L-amino-acide-oxydase joue un rôle dans la désamination des acides mono-aminocarboxyliques. En 1954, Barclay et Singh (75) décèlent histochimiquement la présence d'activité D-amino-acide-oxydasique glomérulaire par le néotétrazolium. En 1955, Kruskemper (694) recherche les effets de l'A.C.T.H. de la cortisone et de l'hormone thyroïdienne sur l'amino-acide-oxydase rénale.

— Chez la *Souris*, Bekkum et Kassenaar, en 1954 (107), constatent une élévation de la D-amino-acide-oxydase dans les reins des mâles et des femelles castrées, traités par le propionate de testostérone. Endahl et Kochakian en 1956 (358) démontrent que les stéroïdes ¹⁴C peuvent faire augmenter l'activité de la D-amino-acide-oxydase rénale chez des souris castrées. Le maximum d'effet est obtenu au bout de 21 jours de traitement et avec des doses d'androgènes relativement faibles. D'autre part, ni la castration, ni des androgènes variés ne sont capables d'altérer l'activité D-amino-acide-oxydasique rénale de rats et de cobayes castrés. De plus, l'âge n'a pas d'influence sur l'activité enzymatique. Cependant l'oestradiol produit une petite baisse de l'enzyme rénale chez la *Souris*, mais l'oestrone, et plusieurs corticoïdes sont sans action.

— Chez le *Rat*, en 1944, Blanchard, Green, Nocito et Ratner (143) trouvent de la L-amino-oxydase dans le rein, mais n'en rencontrent pas dans les reins d'autres espèces telles que le Chien. Iacobellis, Muntwyler et Griffin en 1954 (613) observent une altération de l'action enzymatique rénale chez des rats privés de potassium et chez des rats soumis à un régime pauvre en potassium et en protéines. Samuels, en 1955 (1091), mesure l'activité D-amino-acide-oxydasique du rein de Rat, qui diminue chez les animaux nourris avec des mixtures comprenant des acides gras. En 1956, Barclay et Singh (76) ne trouvent pas de L-amino-acide-oxydase dans le glomérule isolé ou les tubules de reins de Rat, et très peu, ou pas de D-amino-acide-oxydase. Ceci semble en contradiction avec les résultats obtenus antérieurement par les mêmes auteurs par une méthode histochimique. Mustakallio, Saikkonen et Mustakallio en 1956 (859) étudient histochimiquement l'activité amino-oxydasique rénale chez des rats ayant une hypertension expérimentale. En 1957, Van Pilsum, Speyer et Samuels (1257) ne trouvent pas de changement dans l'activité D-amino-acide-oxydasique rénale chez des rats ayant un régime déficient en acides aminés. En 1958, Burch, Lowry, De Gubareff et Lowry (193) montrent, sur des homogénats de reins de Rat, que la D-amino-acide-oxydase s'élève très fortement durant les 21 premiers jours de la vie. Wenzel et Beckloff en 1958 (1323) recherchent les effets du dimercaprol administré à des rats normaux et hypertendus sur l'amino-acide-oxydase rénale. Barrows et Roeder en 1963 (84) ne notent pas de changement dans l'activité D-amino-acide-oxydasique des homogénats de reins de rats mâles au cours de leur croissance. Nakata, Nada, Uchiyama, Sakamoto, en 1963 (874), ne trouvent

pas de diminution de l'activité D-amino-acide-oxydasique dans les reins de rats porteurs de tumeur. Waldman et Burch en 1963 (1302) mettent au point une méthode rapide pour l'étude histochimique des L et D amino-acide-oxydases dans le rein de Rat. L'activité maxima se rencontre dans le cortex et près de la médulla. Zappia en 1963 (1365) rapporte quelques propriétés de la L-amino-acide-oxydase du rein de Rat. En 1963, Gaillard et Debach (439) trouvent que le système amino-acide-oxydasique du rein de Rat est capable d'oxyder l'éthanol, le méthanol et les alcools propyliques. En 1964 Prosky et coll. (992), Aki (1964) (12), étudient l'activité enzymatique rénale, chez des rats à qui l'on donne de la galactoflavine et de la riboflavine, cette activité est alors légèrement diminuée. En 1965, Paik et Kim (926) étudient l'action du substrat et du pH sur la L-amino-acide-oxydase provenant du venin de Serpent et du rein de Rat. Ils observent que certains amino-acides peuvent protéger l'enzyme de l'inactivation à pH alcalin. Nakano et Danowski en 1966 (872) purifient la L-amino-acide-oxydase à partir de mitochondries de reins de Rat.

— Chez le *Lapin*, Galeone et Pelocchino en 1954 (443) recherchent l'activité amino-acide-oxydasique rénale après néphrites expérimentales au chlorure mercurique, au nitrate d'uranyle, ou après troubles circulatoires causés par ligature de l'artère ou de la veine rénale. Ces néphropathies compromettant gravement la fonction et la structure anatomique de l'appareil tubulaire sont suivies d'une diminution de l'activité enzymatique rénale.

— Chez le *Porc*, Hayashi, Ishida, Hino et Ohara, 1962 (557) étudient les amino-acide-oxydases rénales.

— Chez le *Chien*, après lésion rénale unilatérale, Levey, Koenig et Persky 1961 (722), déterminent l'activité D-amino-acide-oxydasique dans les deux reins. Elle se révèle plus basse dans le rein lésé.

— Chez l'*Homme*, Zeller, Stern et Wenk, en 1940 (1369), dans une étude sur les enzymes corticales rénales, ne trouvent pas d'activité amino-acide-oxydasique chez le nouveau-né en contraste avec ce qui se passe chez l'adulte. Epps, en 1945 (361) confirme ces résultats, Madison et Seldin, en 1958 (768), recherchent l'excrétion ammoniacale dans le rein humain. Ils trouvent que la L-amino-acide-oxydase et la D-amino-acide-oxydase s'adaptent aux surcharges acides. Pollak et Mattenheimer en 1962 (987) puis Dunn et Perkoff, en 1963 (348) recherchent les amino-acide-oxydases rénales sur des biopsies effectuées *post-mortem*. Lee et Mattenheimer, en 1964 (718) obtiennent une réaction histochimique positive pour la recherche de l'activité amino-acide-oxydasique dans les tubules de rein humain.

Glycine-oxydase

En 1944, Ratner, Nocito et Green (1010), décèlent la glycine-oxydase dans le rein de Chien. En 1952 Davies et Yudkin (300) pensent que l'ammoniaque urinaire proviendrait de la désamination de la glycine par la glycine-oxydase. Ces auteurs étudient l'activité enzymatique dans les coupes de reins de rats normaux, ou de rats rendus en état d'alcalose ou d'acidose expérimentale. Hodler et Richerich, en 1961 (588) pensent que la glycine-oxydase rénale serait en relation avec l'excrétion rénale acide.

Mono-amine-oxydase (M.A.O.) (1.4.3.4.)

Cette enzyme catalyse l'oxydation des monoamines avec formation d'aldéhyde, d'ammoniac et de peroxyde d'hydrogène. L'étude de ses inhibiteurs a donné lieu à de très nombreux travaux qu'il est superflu de déve-

lopper ici. Rappelons cependant qu'en 1956 De Giuseppe et Castelli (472) notent l'action du diéthylamide de l'acide lysergique sur l'activité monoamine-oxydasique rénale en présence de sérotonine, et constatent une inhibition de la M.A.O., Levy en 1961 (725) fait une importante étude sur les composés qui élèvent ou inhibent l'action de la M.A.O., Mainieri (775) en 1964 étudie la fonction rénale au cours du traitement par les inhibiteurs de la M.A.O.

— Chez la *Souris*, Hope et Smith, en 1960 (596), étudient la répartition de la M.A.O. dans le tissu rénal.

— Chez le *Rat*, De Fanti et De Feo en 1963 (371) notent une diminution de la M.A.O. dans les reins des mâles après hypertension rénale induite. Oswald et Strittmatter, en 1963 (918), font des essais sur des homogénats de rein de Rat et de Cobaye en comparant la spécificité de plusieurs substrats. Ils notent que les taux de M.A.O. sont différents selon les substrats employés. McNeill et Riedel en 1964 (767) notent une diminution de la teneur en M.A.O., dans les reins de Rat après administration de phénelzine (β -phényl éthylhydrazine). Par contre, Studer, Baumgartner et Reber en 1964 (1186) constatent l'absence de M.A.O. dans les reins de rats, jeunes ou vieux, ainsi que dans ceux de Cobaye et de Lapin. De même Hashimoto, Hasegawa, Miyata, Komiyama, Terasawa, Komiya et Toriyama en 1964 (549) ne peuvent déterminer par spectrophotométrie l'activité M.A.O. rénale chez le Rat porteur de tumeur, tellement celle-ci est faible.

— Chez le *Porc*, Werle et Hennig en 1960 (1325) étudient les effets des éthers aryl et alkyl polyglycols sur la M.A.O. rénale, l'activité enzymatique est plus faible dans les reins fœtaux que dans les reins adultes.

— Chez le *Chien*, Aebi en 1963 (7) étudie l'activité des inhibiteurs de la M.A.O. dans des préparations lyophilisées de rein.

Diamine-oxydase, histaminase (1.4.3.6.)

En 1938, Zeller (1368) isole du rein de Porc une enzyme capable d'oxyder un grand nombre de diamines, cette enzyme est appelée histaminase. Palazzi, en 1952 (930), étudie les effets de la surrénalectomie et de l'irradiation aux R.X. sur l'activité histaminasique rénale. Cafiero, en 1953 (201) remarque que les ions cuivriques inhibent complètement la diamine-oxydase rénale.

— Chez le *Rat*, en 1965, Schwartz (1118) note l'inactivation de l'histamine marquée par l'enzyme du cortex rénal.

— Chez le *Cobaye*, en 1953, Kahlson, Lindell et Westling (637) notent une diminution de l'activité histaminasique dans les reins d'animaux surrénalectomisés. Cette réduction peut être prévenue par la cortisone, tandis que l'acétate de desoxycorticostérone apparaît sans effet. Niwa, Yamadeya et Kuwajima, en 1963, (893) décèlent une diminution de l'activité histaminasique chez des rats et des cobayes sensibilisés par des surnageants de cultures de *Bordetella pertussis*.

— Chez le *Chat*, en 1953, Haeger, Kahlson et Westling (531) dosent les taux d'histaminase dans les reins de femelles à différents stades de la gestation ainsi que dans les reins de fœtus. Ils trouvent des taux très bas chez les mères et les fœtus. Chez les jeunes chatons le taux augmente avec la croissance. Chez l'adulte il arrive à un taux maximum aux environs du 7^e mois. En 1953, Haeger (530) note les effets d'injections de corticostérone sur l'histaminase contenue dans les reins de chats surrénalect-

tomisés. Il obtient des taux égaux à ceux, trouvés chez les chats non traités mais surrénalectomisés.

— Chez le *Lapin*, en 1951 (770) Maggio, puis Cedrangolo et Maggio en 1952 (227) notent une inhibition d'environ 70 p. 100 de l'activité histaminasique rénale pendant le choc sérique.

— Chez le *Porc*, où elle a été découverte, l'histaminase a été également étudiée par Maggio 1951 (770). En 1954, Valette, Cohen et Burkard (1250) décèlent toute l'activité histaminasique dans le surnageant d'homogénat de rein de Porc. En 1956 Arvidsson, Pernow et Swedin (40) décrivent une méthode pour l'extraction et la purification de l'histaminase provenant de rein de Porc. Davison en 1956 (305) confirme la présence d'histaminase dans le rein de Porc. Werle et Hennig en 1960 (1325) trouvent une activité diamine-oxydasique plus faible dans les homogénats de rein de foetus que chez les porcs adultes. Mondovi, Rotilio et Costa en 1962 (840) purifient la diamine-oxydase provenant d'homogénats de rein de Porc. Ils démontrent que le phosphate de pyridoxal est un des coenzymes de la diamine-oxydase. Mondovi, Scioscia-Santoro, Rotilio et Finazzi en 1963 (842) concluent que la diamine-oxydase, purifiée à partir d'homogénats de rein de Porc, est une cuproprotéine. Ciccarone, Crifo et De Marco en 1964 (252) démontrent qu'il existe un parallélisme étroit entre l'oxydation de la cystamine et l'activité de la diamine-oxydase dans les reins de Bétail, de Cheval, de Porc, de Mouton, de Pigeon, de Rat et de Cobaye. Rotilio, Costa, Finazzi, Wolf, Mondovi (1068), Uozumi (1245), Uozumi et coll. (1246) en 1964 étudient et purifient la diamine-oxydase du rein de Porc. Mondovi, Rotilio, Finazzi et Scioscia-Santoro, en 1964 (841) puis Goryachenkova et Ershova en 1965 (495) concluent que les activités histaminasique et diamine-oxydasique du rein de Porc sont représentées par la même enzyme.

— Chez le *Chien*, Maggio et Genazzani en 1952 (771) trouvent une inhibition maxima de l'histaminase rénale après injection de sérum de cheval.

1.5. OXYDOREDUCTASES AGISSANT SUR LE GROUPEMENT

>C=NH DES DONNEURS

1.5.1. ENZYMES AVEC N.A.D. OU N.A.D.P. COMME ACCEPTEURS

L-Proline-oxydoréductase (1.5.1.1.)

Petrakis et Greenberg en 1965 (965) étudient la L-proline-oxydoréductase provenant du rein de *Chien*. Ils pensent que cette enzyme est une métallo-enzyme.

Dihydrofolate-deshydrogénase ou Acide Folique-réductase (1.5.1.4.)

Les dihydrofolate-réductases sont des imino-réductases à N.A.D.H. ou à N.A.D.P.H. Bertino, Simmons et Donohue en 1964 (121) mesurent l'activité dihydrofolate-réductasique qui est élevée dans le rein de Cobaye. Braganca en 1964 (165) procède à des sondages de l'activité de cette enzyme chez les sujets normaux et porteurs de tumeurs.

1.6. OXYDOREDUCTASES AGISSANT SUR LE N.A.D. OU N.A.D.P. REDUITS

1.6.4. ENZYMES AVEC UN COMPOSE DISULFURE COMME ACCEPTEUR

Cystine-réductase (1.6.4.1.)

Royer en 1964 (1073) étudie en pathologie humaine la cystinose qui crée un déficit en cystine-réductase. La néphropathie résultante se traduit par une insuffisance tubulaire généralisée ou par une insuffisance rénale globale.

Glutathion-réductase (1.6.4.2.)

La glutathion-réductase est la glutathion : déshydroascorbate oxydoréductase, décelée chez tous les tissus animaux.

— Chez le *Rat*, Rall et Lehnirer en 1952 (1006) peuvent établir que le rein est l'organe le plus riche en cette enzyme. Elle a été localisée par Alridge et Johnson en 1959 (24) puis par Mustakallio, Pitkanen et Nikkila en 1960 (856). Heath, Rutter et Fletcher, en 1963 (558) montrent que cette activité enzymatique augmente dans les reins de rats diabétiques, et demeure normale après administration d'insuline.

— Chez le *Cobaye*, Grishilo en 1961 (512) fait des injections d'imanin* et d'abomycine*. Les injections d'imanin* pendant 5 jours provoquent une baisse de l'activité glutathion-oxydasique des cellules rénales, tandis que des injections d'abomycine* augmentent l'activité rénale après 7 jours et la diminuent après 21 jours.

— Chez l'*Homme*, l'enzyme est décelée dans les homogénats de reins, prélevés *post-mortem*, par Manso et Wroblewski en 1958 (787).

Lipoamide déshydrogénase ou diaphorase (1.6.4.3.)

Les diaphorases à N.A.D.H. ou à N.A.D.P.H. ont donné lieu à de nombreux travaux.

— Chez la *Grenouille*, en 1961, Karnovski et Himmelhoch (644) suivent les variations enzymologiques saisonnières du néphron. Les activités N.A.D. et N.A.D.P. diaphorasiques restent élevées dans les tubes distaux et proximaux.

— Chez le *Poulet*, Eppenberger, Fellenberg et Richterich en 1963 (360) étudient la variation cytoplasmique des enzymes N.A.D.H. diaphorasiques durant le développement, depuis l'embryon jusqu'à l'animal adulte. Pearse, La Ham et Janisan en 1963 (951) étudient le sort de la N.A.D.P.H. diaphorase et N.A.D.H. diaphorase, en différents points du rein, pendant les étapes : pro, méso et métanéphros.

— Chez la *Souris*, recevant des doses thérapeutiques de colchicine, Luketic, Myren, Sachs et Hirschowitz en 1964 (752) ne trouvent pas de changement dans l'activité des N.A.D.H. et N.A.D.P.H. diaphorases rénales. En 1964, Aoshima, Kochakian et Jadrijevic (36) déterminent l'activité N.A.D. diaphorasiqne dans les cellules rénales de *Souris*, *Rat* et *Hamster*.

— Chez le *Rat*, en 1956, Farber, Sternberg et Dunlap (372) localisent histochimiquement, par une méthode au bleu de tétrazolium les activités diaphorasiques dans les différentes parties du rein. En 1959, Wachstein et

Meisel (1296) constatent une baisse des activités N.A.D. et N.A.D.P. diaphorasiques dans la branche ascendante de Henlé et le tube distal, de rats soumis à un régime carencé en potassium. En 1960, Dewey et Conklin (321) décrivent une technique pour la séparation de la N.A.D.H. diaphorase par électrophorèse sur gel d'amidon, à partir d'homogénats de reins de Rat. Wachstein et Lange en 1960 (1292) sur des rats mâles et femelles, présentant une néphrite expérimentale, démontrent la présence de N.A.D.H. diaphorase sur des coupes de rein. En 1961, Rahman, Grollman et Packer (1005) étudient le système enzymatique pyridine nucléotide déshydrogénasique dans les reins de rats normaux et hypertensifs et trouvent des résultats quantitativement semblables dans les deux cas. Feldman, Brenner et Fleischer en 1963 (377) étudient l'effet de l'aldostérone sur l'activité N.A.D.H. oxydasique des mitochondries et des microsomes de rein de Rat. Ils notent une baisse d'environ 50 p. 100 de l'activité enzymatique. Dallner et Ericsson en 1964 (293) étudient par une méthode histochimique au tétrazolum l'effet de l'hémolyse et de l'hémoglobinurie sur le système oxydatif N.A.D.H. diaphorasiqne dans les tubes rénaux de Rat. Goslar et Herrmann en 1964 (496) constatent une baisse de l'activité N.A.D.H. diaphorasiqne chez le Rat après brûlure par le formol à + 85° C. pendant 8 secondes. Hikima en 1964 (578) démontre par voie histochimique la présence d'enzymes oxydatives, il utilise des sections de mitochondries dans la paraffine, et après coloration, observe un précipité de formazan. Il étudie les N.A.D. et N.A.D.P. diaphorases dans les reins de rats et décrit en détail la distribution histochimique. Ces blocs de paraffine ont été conservés dans un réfrigérateur près d'une année et il n'a pas noté de changement appréciable dans l'activité enzymatique ou d'altération dans la morphologie cellulaire, Prosky et coll. en 1964 (992) donnent à des rats pendant 5 semaines, de la galactoflavine et dosent les activités N.A.D.H. et N.A.D.P.H. diaphorasiqnes dans les reins. McAlpine en 1965 (757) montre que la N.A.D.H. diaphorase est localisée dans les mitochondries de rein de Rat, fixées par le formol, et que celle-ci est encore active après stockage pendant 18 mois à — 4, — 8° C. dans la gomme. De Witt Baines en 1965 (1341) provoque une néphrite à des rates par injection de $\text{Cr}_2\text{O}_7\text{K}_2$ et constate une baisse de l'activité N.A.D.H. tétrazolum réductasique. Gloor et Neiditsch-Halff en 1965 (477) dosent histochimiquement les N.A.D.P. et N.A.D. diaphorases dans la zone médullaire interne et dans les papilles de rein de Rat. Wachstein et Bradshaw en 1965 (1291) localisent histochimiquement l'activité enzymatique rénale chez le Rat, le Lapin et le Cobaye. La distribution des N.A.D.H. et N.A.D.P.H. diaphorases est décrite dans les différentes espèces.

— Chez le *Lapin*, Kazimierczac en 1963 (653) montre les modifications qui interviennent dans la concentration des diaphorases et leur localisation dans les différentes parties des néphrons des foetus, des jeunes et des adultes.

— Chez le *Chien*, Pakdaman, Stein, Lempert, Boba et Powers en 1962 (928) étudient les altérations histochimiques enzymatiques dans l'épithélium tubulaire rénal, à la suite d'un traumatisme de la patte. La N.A.D. diaphorase est nettement positive dans la partie ascendante de l'anse de Henlé, plus réduite dans les tubes distaux et proximaux, faible dans le glomérule et négative dans les tubes collecteurs.

— Chez le *Singe*, Fortelius en 1963 (412) étudie l'activité N.A.D. diaphorasiqne dans des cultures de cellules rénales, soumises à diverses influences.

— Chez l'Homme, Yaffe, Craig et Fellers en 1960 (1353) dosent la N.A. D.P.H. diaphorase, dans le rein d'un patient présentant une acidose tubulaire rénale. L'examen histologique est fait par biopsie, et montre une faible activité enzymatique dont la présence n'est pas corroborée par un essai biochimique direct.

1.6.99. ENZYMES AVEC D'AUTRES ACCEPTEURS

Cytochrome C réductase, N.A.D.H. déshydrogénase (1.6.99.3.)

La cytochrome C réductase est la N.A.D.H. oxydoréductase, Scarpelli en 1961 (1096) étudie la localisation de la D.P.N.H. cytochrome C réductase révélée par microscopie électronique. En 1963, Jacobasch et Wagenknecht (625) étudient la baisse de la cytochrome réductase dans les reins de rats privés de nourriture. Allen et Rosenthal en 1962 (22) trouvent que cette activité est plus grande dans les homogénats de rein de *Lapin*, après 48 h. de séjour à + 4° C., que dans ceux fraîchement préparés. L'activité enzymatique est plus grande dans les homogénats de rein de lapins normalement alimentés que chez les animaux privés de nourriture pendant 10 jours.

1.7. OXYDOREDUCTASES AGISSANT SUR LES AUTRES COMPOSES AZOTES COMME DONNEURS

1.7.3. ENZYMES AVEC OXYGENE COMME ACCEPTEUR

Urate oxydase ou Uricase (1.7.3.3.)

L'uricase, urate : oxygène oxydoréductase, catalyse l'oxydation de l'acide urique. Cette enzyme est localisée dans les mitochondries du foie et du rein des Vertébrés, sauf l'Homme et les Singes supérieurs : London et Hudson, 1956 (741). En 1964 (885) Nelson décèle la présence d'uricase dans le glomérule de Malpighi de la *Mouche* domestique « *Musca domestica* » ; cette enzyme peut s'extraire par les solvants aqueux. En 1954 (432) Friedmann rencontre une activité uricasique dans les reins de 3 espèces de *grenouilles* et d'une espèce de *crapaud*. Dès 1934 (1238) Truszkowski a montré la solubilité de l'uricase rénale de *Bœuf*, en solution alcaline. En 1964, Truscoe, Hall et Williams (1236) étudient les effets du pH sur l'extraction et l'activité de l'urate-oxydase du rein de *Bœuf*. En 1964, Truscoe (1235) détermine l'effet des thiols sur l'extraction et l'activité de l'urate-oxydase. Puis, en 1965, Truscoe et Williams (1235) recherchent les effets des inhibiteurs sur cette activité urate-oxydasique rénale.

1.9. OXYDOREDUCTASES AGISSANT SUR LES GROUPEMENTS HEMES DES DONNEURS

1.9.3. ENZYMES AVEC OXYGENE COMME ACCEPTEUR

Cytochrome-oxydase (1.9.3.1.)

La cytochrome-oxydase est un système présent dans toutes les cellules aérobies, capable d'oxyder le cytochrome-C réduit. Karnovsky et Himelhoch en 1961 (644) et Karnovsky en 1963 (643) étudient les variations de la cytochrome-oxydase du néphron de *Grenouille* au cours des différentes saisons, celle-ci est élevée dans le tube proximal ou distal sauf en hiver où elle est absente dans le tube proximal. Bedrak en 1962 (103) administre de l'A.C.T.H. à des *oiseaux* normaux ou ayant subi une boursectomie à l'âge de 2 semaines, l'activité cytochrome-oxydasique est élevée dans les deux groupes.

— Chez la *Souris*, Scherer en 1956 (1107) étudie par des méthodes histo-chimiques l'influence des R. X. sur la cytochrome-oxydase des cellules rénales. Ces recherches font voir que l'examen de la cytochrome-oxydase ne permet pas une constatation sûre, même pas en ce qui concerne la qualité des cellules. Ce n'est que des cellules mortes ou considérablement détruites qui présentent des changements typiques. Havivi et Guggenheim en 1965 (553) nourrissent pendant 6 semaines des souris et des rats avec de la viande de Bœuf et trouvent une baisse de l'activité cytochrome-oxydasique rénale en comparaison avec celle relevée chez les animaux de contrôle.

— Chez le *Rat*, en 1953 (691) Kretchmer et Dickerman localisent l'activité cytochrome-oxydasique dans la fraction mitochondriale du rein. Kretchmer et Dickerman, en 1954 (692) trouvent une baisse de 35 à 40 % de l'activité cytochrome-oxydasique dans la fraction corticale des reins de Rat, 12 heures après une injection de blanc d'œuf. Cette activité revient à la normale 30 heures après l'injection. Cheli et Lamperi en 1955 (240) étudient l'effet d'injection journalière d'hormone corticotrope sur l'activité enzymatique rénale. Gavan et Kaufman (452) puis Lamperi et Cambiaggi 1955 (704) étudient les changements dans l'activité cytochrome-oxydasique après ligature de l'artère rénale gauche, et trouvent une réduction graduelle de l'activité dans le rein anoxique. Fischer et Gruhn en 1957 (393) provoquent des néphroses néphrotiques chez des rats par injection de sérum de lapin anti-rein de Rat. Ils constatent histo-chimiquement la disparition de la cytochrome-oxydase dans le tube proximal et l'anse de Henlé, ceci chez les animaux ayant reçu une quantité importante de sérum ; ce départ de l'activité cytochrome-oxydasique serait en relation avec la résorption tubulaire des protéines. En 1958, Fischer, Tsuji et Gruhn (398) trouvent une légère baisse dans le QO_2 et une réduction de la cytochrome-oxydase dans les cellules de reins de rats présentant une néphrose à l'aminonucléoside. Beutler en 1959 (125) étudie la cytochrome-oxydase dans les reins de rats, présentant les uns une déficience en fer et les autres subissant des injections I.M. de fer. Il trouve une activité cytochrome-oxydasique faible dans le groupe soumis au régime déficient en fer. Beutler, Blaisdell, Bittenwieser et Yeh en 1959 (126) trouvent une baisse de l'activité cytochrome-oxydasique dans les reins de rats présentant une anémie. Fischer et Gruhn en 1959 (394) étudient les fluctuations de la cytochrome-oxydase dans le rein néonatal de Rat. Keller et Lotspeich en 1959 (656) essaient les effets de la phloridzine sur le métabolisme des mitochondries. Celle-ci peut à faible concentration inhiber l'oxydation de plusieurs substrats et diminuer l'efficacité de la phosphorylation oxydative des mitochondries rénales. Wachstein et Meisel en 1959 (1296) soumettent des rats à un régime sans potassium pendant 15 à 25 jours. Les enzymes du système oxydatif subissent une augmentation de l'activité moins marquée dans les structures médullaires. Shore et Shore en 1960 (1141) constatent que les effets du Cl_2Hg sur les enzymes des reins de rats sont plus faibles chez les rats à qui l'on donne des vitamines et du sucre que ceux nourris aux choux. Feldman, Wende et Kessler en 1961 (378) recherchent les effets de l'aldostérone sur la cytochrome-oxydase du rein de Rat, trois heures après l'injection, il y a une augmentation de l'activité enzymatique dans les différentes parties du rein. Pasqualino et Bourne en 1961 (946) étudient les effets histo-chimiques du sérum sanguin sur les enzymes oxydatives du rein. Villa, Andri et Brasca en 1961 (1272) recherchent l'activité de la cytochrome-oxydase rénale après intoxication expérimentale à l'oxyde de carbone.

Dallner et Ericsson en 1962 (292) étudient la distribution histochimique des enzymes oxydatives du rein dans l'hémoglobinurie expérimentale. Rosenthal, Teichmann et Winkelmann en 1962 (1063) enlèvent un rein et 21 jours après l'opération ne trouvent pas de changement dans l'activité cytochrome-oxydasique du tissu hypertrophique rénal du Rat. En 1963 Feldman, Brenner et Fleisher (377) reprennent leur étude sur l'effet de l'aldostérone sur l'activité de la cytochrome-oxydase *in vitro* dans les mitochondries et les microsomes de rein de Rat. Les auteurs ne peuvent pas démontrer que l'aldostérone inhibe l'activité cytochrome-oxydasique. Cette enzyme est également recherchée par Rowsell et Turner (1070) et par Schafroth et Richterich en 1963 (1101), Berezovskaya en 1964 (112).

— Chez le *Chat*, Zufarov et Shishova en 1961 (1381) déterminent la présence de cytochrome-oxydase dans les cellules épithéliales rénales. Zufarov et Khamidov en 1964 (1380) font une étude cytologique et histo-chimique sur le rein de Chat normal et dénervé, après administration de ^{32}P . Chez les chats dénervés l'activité cytochrome-oxydasique augmente, bien qu'elle reste plus basse que chez les chats normaux. En 1954 Galeone et Levy (441) trouvent une baisse dans le comportement de la cytochrome-oxydase dans la néphrite expérimentale chez le *Lapin* et le *Chien*. Komashko en 1963 (682) étudie les variations de l'activité cytochrome-oxydasique dans les reins de Lapin au cours de la croissance. L'activité faible durant la première semaine suivant la naissance, augmente jusqu'au 30^e jour, pour atteindre le taux trouvé chez les animaux adultes. Kean, Adams, Davies, Winters et Davies en 1962 (655) recherchent la consommation d'oxygène et les pigments respiratoires des mitochondries de la médulla interne de rein de *Chien*.

— Chez le *Mouton*, Gallacher et Buttery en 1959 (445) notent une activité cytochrome-oxydasique rénale plus faible chez le jeune que chez l'adulte.

— Chez le *Porc*, Razzel en 1961 (1012) ne trouve pas de cytochrome-oxydase dans la fraction soluble du rein.

— Chez l'*Homme*, en 1963, Fortelius (412) recherche l'activité enzymatique dans les cultures de cellules rénales. Il décèle une baisse de l'activité cytochrome-oxydase après traitement des cellules avec le chloramphénicol, la chlortétracycline et la tétracycline. Lee et Mattenheimer en 1964 (718) trouvent une activité cytochrome-oxydasique très faible dans les tubules de rein humain.

1.11. OXYDOREDUCTASES AGISSANT SUR LE PEROXYDE D'HYDROGENE COMME ACCEPTEUR

Catalase (1.11.1.6)

Les catalases, peroxyde d'hydrogène : peroxyde d'hydrogène oxydo-réductases, sont très répandues dans les tissus animaux. Elles ont été isolées cristallisées du rein, en 1947, par Bonnichsen (154).

— Chez la *Grenouille*, Lucke et Berwick en 1954 (751) analysent l'activité catalasique rénale lors de tumeur rénale et comparent cette activité avec celle des reins normaux.

— Chez la *Souris*, porteuse de tumeur et soumise à un traitement anti-mitotique, Matsuura 1963 (803) note une baisse de la catalase rénale. Rechcigl et Heston en 1963 (1016) ne notent pas de différence d'activité catalasique rénale chez la *Souris* dans les différentes races étudiées. En

général le taux d'activité enzymatique est plus élevé chez le mâle que chez la femelle.

— Chez le *Rat*, ayant reçu un régime carencé en protéines, Bargoni, Caffero, Dibella, Demori et Grillo en 1952 (80) ne trouvent pas de changement de l'activité catalasique. En 1952, Stein et Skavinski (1171) recherchent les effets d'un excès de méthionine dans l'alimentation du Rat, sur la catalase rénale. Heim, Appleman et Pyfrom en 1955 et 1956 (560, 561) montrent que la catalase rénale est inhibée par des injections intrapéritonéales d'aminotriazole chez le Rat. Cette inhibition diminue avec le temps. En 1956, Friedberg (429) provoque une baisse de l'activité catalasique rénale par injection d'aminotriazole. Il trouve que les divers taux de catalase rénale ne provoquent pas de grandes différences sur les effets de léthalité par irradiation aux R.X. Gallacher et Buttery en 1959 (445) trouvent une activité catalasique rénale plus faible d'1/3 ou 1/2 chez le Mouton que chez le Rat. Kampschmidt, Adams et McCoy, en 1959 (640), trouvent que l'injection de toxo-hormone à des rats, diminuent l'activité catalasique rénale. En 1960, Deane, Barnett et Seligman (308) recherchent par une méthode histochimique l'activité catalasique dans les tissus, le rein prend la 3^e place après les érythrocytes et le foie. Hiromatsu en 1960 (583) décèle une baisse de la catalase rénale sous l'influence des anesthésiques. Rechcigl et Sidransky en 1962 (1018) obtiennent un hépatome primaire chez le Rat femelle. Ils transplantent cette tumeur sur d'autres rats, par injection d'homogénats des nodules du foie. Les animaux présentent à leur tour une tumeur après 18 semaines, ils sont tués et l'activité catalasique rénale est mesurée. Rechcigl, Price et Morris en 1962 (1017) étudient l'activité catalasique rénale chez des rats, souris et hamsters présentant des hépatomes. Ils notent les effets du sexe et de l'âge sur cette activité. En 1963, Gaillard et Debache (439) démontrent que le système catalasique du rein de Rat est capable d'oxyder au moins le méthanol et les alcools propyloxyliques. En 1963, Rechcigl et Wollman (1019) montrent que la transplantation d'une tumeur thyroïdienne provoque une baisse de la catalase dans le rein de Rat hypophysectomisé ou normal. Hashimoto et coll. en 1964 (549), ne trouvent pas de changement de l'activité catalasique rénale chez le Rat porteur de tumeur au stade de début, mais celle-ci diminue au stade moyen et terminal. Nishimura en 1964 (892) localise la catalase dans les tissus par la technique aux anticorps fluorescents. Rechcigl 1964 (1015) suit la catalase rénale après des régimes variés.

— Chez le *Chien*, Kashchevskaya en 1963 (646) note une inactivation partielle de la catalase rénale après conservation précédée d'un refroidissement lent.

— Chez l'*Homme*, en 1964 (174) Bromberg-Sznek, Lorka et Pichula observent une augmentation de l'activité catalasique dans les maladies rénales. Ecobichon et Kalow en 1964 (351) comparent l'activité catalasique dans des extraits de rein humain par une méthode d'électrophorèse sur gel d'amidon.

Peroxydases (1.11.1.7.)

Les peroxydases oxydent un substrat à l'aide de l'oxygène contenu dans les peroxydes.

— Chez la *Grenouille*, Karnovsky et Himmelhoch en 1961 (644) trouvent une activité peroxydasique élevée dans le néphron quelle que soit la saison, même pendant l'hibernation.

— Chez la *Souris*, Scherer en 1956 (1107) recherche les effets des R.X. sur les peroxydases du rein.

— Chez le *Rat*, Flatmark en 1962 (409) décèle l'activité peroxydasique rénale après électrophorèse sur papier, Fawcett et McLeod en 1963 (374) ont trouvé dans des préparations de rein une peroxydase permettant l'ioduration de la tyrosine.

Iodinase, Désiodase (1.11.1.8.)

La conversion des dérivés de la tyrosine par les mitochondries de reins de Rat est signalée par Tomita et coll. 1957 (1230). La désiodase rénale est déterminée par Georgi et Nowak, 1964 (454) chez le Cobaye ayant reçu des injections de phosphore marqué.

1.13. OXYDOREDUCTASES AGISSANT SUR DE SIMPLES DONNEURS AVEC INCORPORATION D'OXYGENE

Gentisate-oxydase, Homo-gentisate-oxydase (1.13.1.5.)

En 1954 (282) Grandall et Halikis étudient l'acide gentisique-oxydase tissulaire et rénale. Chez des rats porteurs de tumeur, Nakata, Nada, Uchiyama et Sakamoto en 1963 (874) ne trouvent pas de modification dans l'activité homogentisate-oxydasique rénale.

Hydroxy-3-anthranilique-oxydase (1.13.1.6.)

En 1963 Ginoulhiac (470) dose l'activité hydroxy-3-anthranilique-oxydasique dans le rein de Rat, soit en régime normal, soit après injection de L-tryptophane ou de cortisone. Ces substances n'influencent pas grandement l'activité enzymatique rénale. En 1964 (471) Ginoulhiac, Tenconi et Bonomi provoquent un diabète chez le Rat par pancréatectomie. Sept mois après l'intervention ils étudient l'activité hydroxy-3-anthranilique-oxydasique. Ils notent que, chez le rat diabétique, la ligne métabolique tryptophane-acide nicotinique est perturbée au niveau de l'acide hydroxy-3-anthranilique et de son métabolisme. Ce métabolisme est accru par une augmentation soit de la voie oxydative, soit de voies plus complexes comme celle qui aboutit à la formation des nucléotides pyridiniques. En 1966 l'enzyme a été purifiée à partir du rein de Bœuf par Ogasawara, Gander et Henderson (902).

1.14. OXYDOREDUCTASES AGISSANT SUR DEUX DONNEURS AVEC INCORPORATION D'OXYGENE DANS UN DONNEUR

1.14.1. ENZYMES AVEC N.A.D. OU N.A.D.P. REDUITS COMME DONNEURS

Benzopyrène hydroxylase

Gelboin et Blackburn en 1964 (453) démontrent la présence de benzopyrène hydroxylase dans le rein de Rat.

Cynurénine-3-hydroxylase (1.14.1.2.)

La cynurénine-3-hydroxylase est la N.A.D.P.H. cynurénine oxydoréductase. En 1965, Yatsushashi (1361) étudie cette enzyme dans le rein.

CHAPITRE III

TRANSFERASES

Les réactions de transfert de radicaux sous l'action de transférases ont été décelées dans le rein.

2.1. TRANSFERASES AGISSANT SUR DES GROUPEMENTS CARBONES

2.1.1. METHYLTRANSFERASES OU TRANSMETHYLASES

Transméthylases diverses :

En 1963, Ciusa (254) étudie un processus de transméthylation dans le rein de Rat, Lapin et Bœuf.

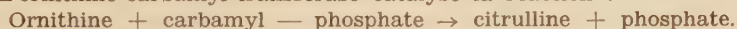
— Chez le *Rat*, en 1964 (665), Kim, Benoiton et Paik isolent et purifient une enzyme des mitochondries rénales l' ϵ -alkyl-lysinase qui déméthyle l' ϵ -N-méthyl-L-lysine.

— Chez le *Lapin*, en 1954, Moritani et coll. (846) parviennent à déméthyliser les N-méthyl amino acides par des extraits de reins. En 1964, Ting (1223) localise une déméthylase oxydative dans les cellules rénales.

2.1.3. CARBOXYL et CARBAMOYLTRANSFERASES

Ornithine-carbamyl-transférase (O.C.T.) (2.1.3.3.)

L'ornithine-carbamyl-transférase catalyse la réaction :



— Chez *Helix pomatia*, Porembaska et Heller, 1962 (990) constatent une forte teneur rénale en O.C.T. durant l'hibernation.

— Chez le *Poulet*, Tamir et Ratner, 1963 (1208) signalent la présence d'O.C.T. dans le rein.

— Chez le *Rat*, soumis à un jeûne protéique, Hutchinson et Labby, 1964 (612) suivent les variations de l'O.C.T. rénale.

— Chez l'*Homme*, Reichard, 1960 (1024) ne parvient pas à mettre en évidence une activité O.C.T. rénale.

2.1.4. AMIDINOTRANSFERASES

Glycine amidinotransférase (2.1.4.1.)

— Chez la *Souris*, Coleman, 1961 (259) décèle les effets du régime glyco-collé-créatine sur l'activité transamidinase de reins dystrophiques. Selon

Van Pilsum et Halberg 1964 (1256) cette activité enzymatique rénale s'élève après exposition de l'animal à la lumière.

— Chez le *Rat*, Walker en 1957 (1304), puis Walker, Pugh et Leaback, en 1957 (1306), mettent en évidence le rôle de l'amidase rénale dans les transaminations. Van Pilsum, 1957 (1253), Van Pilsum et coll. 1957 (1254) recherchent l'activité transaminasique lors de régimes carencés en protéines. Chez le *Rat* porteur de tumeurs, Wu et Bauer, 1960 (1351) puis Van Pilsum, Warhol, Beckman et Bolin, 1964 (1258) notent une baisse de l'activité transaminasique rénale. A l'opposé, Van Pilsum et Canfield, 1962 (1255) remarquent une élévation de la transaminase rénale après régime enrichi en composés azotés. La teneur en enzyme diminue de 50 p. 100 dans le rein de *Rat* nourrie avec des choux ou du soja ainsi que le signalent Fitch, 1963 (406), et Borchers, 1964 (161).

— Chez le *Cobaye*, Comuzzi, 1955 (264) examine l'effet de la testostérone sur l'activité transaminasique.

— Chez le *Lapin*, carencé en vitamine E, Fitch, Hsu et Dinning, 1961 (408), notent une diminution de la transaminase rénale.

— Chez le *Porc*, Walker, 1956 (1303), étudie la transamination de l'arginine et de l'ornithine par différents systèmes enzymatiques rénaux. Ratner et Rochovsky, 1956 (1011) purifient 80 fois cette transaminase que Grazi, Ronca et Vigi 1965 (503), puis Conconi et Grazi, 1965 (268), Ronca, Vigi et Grazi, 1966 (1053) étudient et purifient 900 fois.

— Chez les *Bovins*, Sabina et Young, 1959 (1089) examinent l'activité tyrosine-amidinasique de cultures de tissu rénal.

— Chez l'*Homme*, enfin, lors de néphropaties, Horner, 1965 (605), constate un accroissement de la transaminase sérique. Hayashi en 1965 (555) observe la présence de glucosaminase dans la portion proximale des tubes contournés proximaux.

2.2. TRANSFERASES AGISSANT SUR ALDEHYDES ET CETONES

Transcétolase (2.2.1.1.)

La transcétolase est la sédoheptulose-phosphate : D-glyceraldéhyde-3-phosphate glycolaldéhyde-transférase.

— Chez le *Cobaye*, Brzezinski et Filipowicz en 1965 (186) étudient l'activité transcétolasique dans les reins normaux et diptériques. Chez les animaux malades, ils ne notent pas de changement de l'activité enzymatique.

2.3. ACYLTRANSFERASES

2.3.1. ACYLTRANSFERASES, TRANSACYLASES, TRANSACETYLASES

Ces acylases catalysent la condensation d'un radical acyl avec un autre composé carboné. En 1957, Chi et Orekhovich (244) isolent une acylase I. Cette enzyme du rein de *Porc*, a donné lieu à de nombreux travaux : Mick et Schlueter, 1958 (826), Dekker, Scheesinger et Coon, 1958 (317), Bell et Mounter, 1958 (109) Mounter, Dien et Bell 1958 (852). Ces auteurs montrent que cette enzyme diffère de la D.F.P. ase.

— Chez le *Rat*, Hanson, Hermann et Blech, 1959 (543), Hanson et Blech, 1959 (541) localisent l'activité acylasique rénale dont Blech, Hanson et

coll. 1964 (146), Dinescu 1964 (327), Hopsu et Glenner, 1964 (600), Hopsu, Santi et Glenner 1965 (603) étudient les propriétés.

Amino-acide acétyltransférase ou lysine-acylase (2.3.1.1.)

Paik, Bloch-Frankenthal et coll., 1957 (925) isolent la lysine-acylase du rein de Rat. En 1957, Phillips et Anker (974) obtiennent, à partir de reins de rats et de veaux, une enzyme qui catalyse la formation d'acétylcyclohexylalanine à partir de l'acétate. Hajama, Kitagawa et Yamarura, 1963 (534) examinent les propriétés des amino-acide-acylases rénales. En 1963, Paik et Benoiton (924) arrivent à purifier 160 fois la lysine-acylase du rein de Porc. L'enzyme diffère de celle du rein de Rat quant à son pH optimum et parce qu'elle est dialysable sans inactivation. Paik et Kim, 1966 (927) constatent une baisse de l'activité enzymatique rénale avec l'âge.

Carnitine acétyltransférase (2.3.1.7.)

Une carnitine acétyltransférase est mise en évidence par Beenackers et coll. 1964 (104) dans les mitochondries de reins de Rat. Marquis et Fritz, 1965 (792) étudient la répartition de la carnitine acétyltransférase dans les tissus de Rat. Le rein apparaît plus actif que le foie et le cerveau mais moins riche en cette enzyme que les muscles squelettiques ou cardiaque.

Glycine acyltransférase (2.3.1.13.)

En 1954, Schachter et Taggart (1097) rapportent les propriétés et exposent la purification d'une glycine acyltransférase.

Lysophosphatide-acylase

En 1965, Webster (1313) recherche la répartition de l'enzyme acétylant la lysolécithine et ses dérivés dans les homogénats de tissus de Rat. Le foie possède une activité double de celle objectivée dans le rein.

Cyclo-hexyl-alanine-acylase

En 1957, Phillips et Anker (974) obtiennent à partir de reins de rats et de veaux, une enzyme qui catalyse la formation d'acétylcyclohexylalanine à partir de l'acétate.

2.4. GLYCOSYLTRANSFERASES

2.4.1. HEXOSYLTRANSFERASES

Phosphorylases (2.4.1.1.)

Les phosphorylases ou glucose-phosphate-transglucosidase catalysent des transferts transosidasiqes. En 1955 (1207), Takeuchi, Higashi et Watanuki montrent la présence d'activité phosphorylasique dans les tubes collecteurs foetaux humains. Une réaction faible apparaît dans le glomérule foetal humain, mais l'enzyme n'apparaît pas dans le tube proximal, le glomérule et l'anse de Henlé. Les mammifères tels que Rat, Cobaye ne montrent pas d'activité phosphorylasique. En 1958, Takeuchi (1206) décèle l'activité amylophosphorylasique dans le rein de Lapin. En 1959 (657) Keller et Lotspeich notent l'inhibition de l'activité phosphorylasique par la phloridzine. En 1964 (316) Deimling montre histochimiquement la présence de cette enzyme dans le rein. En 1964 (204) Campanacci étudie la phosphorylation oxydative du rein de Rat dans la tubulo néphrose expérimentale.

Handler et Orloff en 1963 (539) décèlent une élévation de l'activité phosphorylasique dans des coupes de médulla rénale de *Lapin* et dans le cortex et la médulla de *Chien* incubés *in vitro* avec la vasopressine. Chez l'Enfant, Royer en 1962 puis en 1964 (1071, 1072) note un ralentissement de l'activité phosphogalacto-transférase rénale dans la galactosémie. En 1965, Ikeda et coll. (617) signalent la présence dans le rein de Rat des enzymes suivantes : quinolinate-transphospho-ribosylase et nicotinamide-pyrophosphorylase.

Glucuronyltransférase (2.4.1.17.)

Yamamoto en 1963 (1356) décèle une légère activité glucuronyl-transférase rénale chez la Souris présentant des troubles hépatiques. Miettinen et Leskinen 1962, 1963 (828, 829) décrivent une technique d'étude de la glucuronyltransférase du foie, du rein et de l'intestin de Rat.

2.5. ALKYL TRANSFERASE

Glutathion-5-Alkyl-transférase

En 1966 (631) Johnson met en évidence une enzyme, la glutathion - 5 - alkyl-transférase dans les reins de différentes espèces de mammifères, chez le Crapaud, chez le Poulet, chez les Poissons, et enfin dans les biopsies humaines.

2.6. TRANSFERASES DE GROUPEMENTS AZOTES

2.6.1. AMINOTRANSFERASES

Transaminases ou Aminotransférases (2.6.1.1. à 20)

Les transaminases, dont la pyridoxine est le coferment, assurent le transfert du groupement aminé d'un aminoacide sur un acide céto-carbonique. Les transaminases glutamique-pyruvique (G.P.T.) et glutamique-oxalacétique (G.O.T.) ont été les plus recherchées. Les aminotransférases rénales ont donné lieu à de nombreuses études dont les plus récentes sont celles de Mattenheimer, Pollak et De Bruin 1964 (806), Leys et Mattenheimer 1964 (718), Hutchinson et Labby 1964 (612), Pollak, Mattenheimer, De Bruin et Weinman 1965 (989), Rose, Flanagan et John 1966 (1059).

— Chez la *Vipère*, Bastide et coll. 1966 (95) décèlent des activités transaminasiques rénales G.O.T. et G.P.T.

— Chez le *Poulet*, Eppenberger, Fellenberg, Richterich et Aebi 1963 (360) décèlent la présence de G.O.T. dans le rein de l'embryon.

— Chez la *Souris*, infectée par le virus M.V.V.3., De Rittis, Giusti et Piazza 1963 (1040) notent une baisse de la G.O.T. et de la G.P.T. rénales.

— Chez le *Rat*, Davies et Yudkin 1952 (300) examinent les variations des systèmes enzymatiques intervenant dans la formation de l'ammoniaque, mettent en évidence les rôles des transaminases sur des coupes de tissu rénal. Awaparra et Seale 1952 (59), Rowsell 1956 (1069), Rossi et Tomatis 1957 (1065) montrent l'importance des transaminases de l'acide glutamique et de l'alanine dans le rein de Rat, Mason en 1954 (799) examine la transaminase de la cynurénine. Dans la néphrose expérimentale, Careddu 1955 (215, 216) décèle une baisse de la G.P.T. La même diminution est rapportée par Marsili et d'Alessandro 1955 (794) chez le Rat mâle castré. Un accroissement de la transamination par l'A.T.P. est rapporté par De Gasquet, Lowy et

Tremolières 1959 (451) ; Ogawa et Nowinski 1959 (905) localisent la G.O.T. à la médulla externe et au cortex. Dans un homogénat de rein de Rat, Yamamoto 1959 (1355), Yamamoto, Ishikawa et Shimizu 1960 (1357) mettent en évidence la présence de transaminase thyroxine α -cétoglutarique. Pour Fitch et coll. 1960 (407) l'enzyme du rein de Rat diminue après hyperthyroïdie. Mustakallio, Pitkänen et Nikkiliä, 1960 (856) étudient la G.O.T. sur des homogénats de reins de rats traités aux diurétiques mercuriels. Recherchant la distribution enzymatique dans les tubes rénaux de rats normaux, Kissane 1961 (668) signale l'importance de la G.O.T. dans les tubes contournés. Toujours chez le Rat, Nicolini et Petronio 1961 (888), puis Nicolini et Falchi 1962 (887) décèlent une baisse des transaminases rénales après hypophysectomie ; il en est de même pour Filipari et Losapio 1962 (388) après ligature bilatérale de l'uretère. Andri, Tominz et Caprotti 1962 (33) puis Braun, Hornung et Heise 1963 (170) obtiennent une élévation de la G.O.T. et de la G.P.T. rénales après irradiation du Rat aux R.X. Par contre, Franz, Franz et Kluthe 1962 (423) ne trouvent pas de modification de ces enzymes rénales dans la néphrite de Masuggi. Puchol et Carballido 1962 (994) discutent les variations décelées après exposition violente au froid. Yamada et coll. 1962 (1354) séparent les isoenzymes des transaminases par électrophorèse. Sous l'influence du tryptophane, Tenconi 1962 (1216) n'obtient pas de changement de la cynurénine-transaminase rénale chez le Rat surrénalectomisé et hypophysectomisé. Les transaminases rénales ont été recherchées après intoxication à l'oxyde de carbone par Villa, Andri et Brasca 1961 (1272) ; après hypophysectomie par Nicolini et Falchi 1962 (887) ; après diurétiques par Velati 1962 (1265) ; après pyridoxine par Esh 1963 (366) ; Wu et Mason 1964 (1352) ; après gravidité par Güttner 1964 (526) ; après irradiation corporelle par Braun 1965 (169). Ces enzymes sont examinées par Gould et Smith 1965 (497), Goldstein, 1965 (484) et Rose, Flanagan et John, 1966 (1059). Jamdar et Mookerjee, 1963 (627), Levey, Persky et Czarnecki, 1963 (723), Metcoff, Kaiser et Spargo, 1963 (821), Nagano, Heidland et coll., 1963 (867), Hopper et Segal, 1964 (597), Goldstein, 1964 (483), notent une baisse des transaminases rénales chez le Rat, soit après carence en riboflavine, soit après lésion rénale traumatique, soit après néphrose à l'aminonucléoside, soit après traitement à l'acide amino-oxy-acétique. Les transaminases rénales ne semblent pas modifiées par injection de salicylate : Huggins et Smith, 1963 (609), ni après hypothermie : Pignataro, Lotti et coll., 1964 (978), elles diminuent soit après carence en protéines Hutchinson et Labby, 1964 (612), soit après apport gastrique massif de substances azotées, Hutchinson, 1964 (611). Morino, 1964 (845) étudie la spécificité immuno-chimique des enzymes du rein de Rat, tandis que Nakano (870), Nakano et Danowski, 1964 (871), purifient les transaminases des mitochondries rénales.

— Chez le *Cobaye*, après castration suivie d'administration d'implants d'androgènes, Kochakian et Endahl, 1956 (678) n'observent pas de changement de la G.O.T. rénale alors qu'ils notent une élévation de la G.P.T. rénale. La G.O.T. est également suivie par Goldstein, Richterich, Van Baerle et Dearborn, 1957 (488). Rangam, Shrivastava et Gupta, 1962 (1008) décèlent une baisse de la G.O.T. et de la G.P.T. rénales lors d'hépatites graves. Après brûlure durant 10 secondes à 250° C de 25 p. 100 de la surface corporelle, Rüenauver, Kröner et Stalb, 1963 (1084) notent une élévation des transaminases sériques sans modification de leurs activités rénales (excepté une élévation de la G.P.T.).

— Chez le *Lapin*, Pironti, 1958 (980) n'observe pas de changement de la S.G.O.T. et de la S.G.P.T. après nécrose rénale au chlorure mercurique alors qu'il décèle une faible élévation de la S.G.O.T. chez la Souris après thermocautérisation du parenchyme rénal. Selon Stave (1164), 1960, la G.O.T. rénale diminue durant la période post-natale pour s'élever ensuite alors que la G.P.T. rénale s'accroît de façon constante et inversement proportionnelle à l'intensité de la croissance foetale. Après intoxication au nitrate d'uranyle, Holmgard, 1962 (592) décèle une élévation de la G.O.T. dans la médulla externe et de la G.P.T. dans le cortex. Dieckhoff et coll., 1964 (323, 324, 325) suivent la baisse des transaminases rénales après la naissance, leur élévation après traitement au décadurabolin*, leur stabilité après néphrite au sérum d'oie.

— Chez le *Chat* et le *Lapin*, lors du rétablissement de la circulation après ischémie rénale totale, Kemp, 1959 (659) constate une libération de la S.G.O.T. alors que la S.G.P.T., la glutaminase, la monoamine-oxydase et la phosphatase alcaline ne sont que peu libérées.

— Chez le *Porc*, la G.O.T. rénale est inhibée par l'hydroxyaspartate, le 2-3 diamino-succinate et le 2-3 diamino-propionate, selon Garcia-Hernandez et Kun, 1957 (447). L'étude de cette enzyme a été effectuée par Christensen, 1959 (251), Shimoyama, 1961 (1137).

— Chez le *Chien*, Schafer et Weiner, 1964 (1098), produisent par anoxie une élévation des activités G.P.T. et G.O.T. dans le foie, les reins, le cerveau et le cœur. Czok, 1965 (291) suit les variations des enzymes placentaires après intoxication au CCl_4 , il note également les modifications des activités G.O.T. et G.P.T. dans la médulla et dans le cortex rénal.

— Chez le *Cheval*, Ueno, Hayashi et Shukuya, 1963 (1244) purifient la cynurénine-transaminase rénale.

— Chez l'*Homme*, Schmidt, 1959 (1111) classe par ordre d'activité G.O.T. décroissante : cœur, cerveau, foie, estomac, tissus adipeux, rein, sérum ; de la même manière, Wroblewski et La Due, 1956 (1347) avaient obtenu pour la G.P.T. : foie, rein, cœur, pancréas, rate, poumon, sérum. L'importance des transaminases rénales est rapportée par Madison et Seldin, 1958 (768) ; Petronio et Marinucci, 1958 (967), Sobotka et Stewart, 1958 (1159), Svilokos, 1959 (1197), Schmidt et Schmidt, 1960 (1112), Baraban, 1961 (72) ; Fazekas, Fazekas et Rengei, 1961 (375), Hodler et Richterich, 1961 (588), Mattenheimer, Pollak, Muercke et Kark, 1961 (807), Coltorti, Ascione et coll., 1962 (262) ; Frahm et Folse, 1962 (418), Pollak et Mattenheimer, 1962 (987), Royer, Lestrade et coll., 1962 (1074), Schmidt et Schmidt, 1962 (1113) ; Dubach, 1963 (341), Matsuura, 1963 (803), Balestra et Pattono, 1964 (71), Hargreaves, 1964 (544). Sur les biopsies de reins d'enfants atteints de néphropathies, Royer, 1962 (1071) ne constate pas de changement des activités G.O.T. et G.P.T. alors qu'Hodler, 1964 (587) décèle une baisse.

2.7. TRANSFERASES DE GROUPEMENTS PHOSPHORES

2.7.1. PHOSPHOTRANSFERASES AVEC UN ALCOOL POUR ACCEPTEUR

Hexo-kinase ; A.T.P. : *D-hexose 6-phospho-transférase (H.K.)* (2.7.1.1.)

L'hexokinase catalyse la phosphorylation de l'alcool primaire du glucose.

— Chez la *Truite*, en 1963, McLeod, Jonas et Roberts (765) déterminent l'activité hexo-kinasique dans le tissu rénal.

— Chez l'embryon de *Poulet*, Eppenberger, Fallenberg, Richterich et Aebi, en 1963 (360) recherchent les variations enzymatiques de l'hexokinase au cours de l'ontogénèse.

— Chez la *Souris*, Shull, Ashmore et Mayer en 1956 (1142) décèlent une même activité H.K. dans les reins d'animaux obèses hyperglycémiques et dans les reins des témoins.

— Chez le *Rat*, en 1960, Dubach et Recant (343) déterminent l'activité H.K. dans des homogénats de reins d'animaux néphrotiques et d'animaux normaux. Chez les rats normaux, l'activité enzymatique reste faible, tandis que les auteurs notent une élévation de l'enzyme dans les homogénats de reins néphrotiques. Des résultats voisins sont décelés, en 1962, par Nagano et Schaefer (868). Nagano, en 1963 (865), compare l'activité hexokinase du glomérule de rein de Rat avec celle trouvée dans le cortex rénal. Waldman et Burch en 1963 (1302) décrivent la répartition enzymatique de l'hexokinase dans les reins de rats. L'hexokinase est plus abondante dans la papille et plus faible dans le cortex externe chez les animaux plus âgés.

— Chez le *Lapin*, en 1959, Golovin et Sytinskaia (490) notent une baisse de l'activité enzymatique dans les reins d'animaux ayant subi des injections de corticoïdes. Lieberman en 1964 (730) sur des cultures *in vitro* de cellules rénales de Lapin, obtient une élévation du taux d'hexokinase en présence de fructose mais non en présence de galactose. Stave, en 1964 (1165), sur des homogénats de reins de Lapin, trouve une forte activité hexokinase après la naissance.

— Chez le *Chien*, en 1956, McCann (758) trouve un taux élevé d'hexokinase dans la médulla rénale. Nagano, Heidland, Klutsch et Hochrein en 1963 (867) étudient l'activité enzymatique dans les reins de Chien en état d'hypokaliémie.

Gluko-kinase ; A.T.P. : D-glucose-6-phospho-transférase (2.7.1.2.)

Leder en 1957 (715) étudie et purifie une glucose-kinase provenant du rein de *Porc*, il note la spécificité du substrat et les inhibiteurs de l'enzyme. Gallacher et Buttery, en 1959 (445), étudient l'activité gluco-kinasique à partir de rein de moutons. En 1963, Raggi, Kronfed, Bartley et Luick (1004) trouvent une plus grande richesse gluco-kinasique dans les reins de rates que dans ceux de vaches.

Fructose-1-phosphate transférase (2.7.1.3.)

En 1963, Llinas et Ponz (737) étudient l'inhibition enzymatique de la D-fructose-1-phosphate-transférase des reins de rats par l'hydrofluméthiazide, l'hydrochlorothiazide et le chlorothiazide.

Phosphofructokinase ; A.T.P. : D-fructose-6-phosphate-1-phosphotransférase (2.7.1.11.)

En 1963, McLeod et coll. (765) décèlent la présence de phospho-fructokinase dans les homogénats de reins de *Truite*, Eppenberger, Fellenberg, Richterich et Aebi en 1963 (360) étudient cette activité enzymatique rénale chez l'embryon de *Poulet*, puis au cours de sa croissance jusqu'à l'âge adulte.

Phosphoribokinase (2.7.1.18.)

En 1958, Lang et Hartmann (707) étudient la phosphoribokinase dans les noyaux cellulaires isolés de rein de *Truite*.

Thymidine-kinase (2.7.1.21.)

Selon Main (1963) (773) la thymidine-kinase rénale est inhibée par l'irradiation aux R. X avant et après néphrectomie.

Phosphoprotéine-kinase (2.7.1.37)

En 1965, Jackson, Jackson et Freeman (624) étudient et notent la distribution intracellulaire de l'activité phospho-protéine-kinasique rénale de *Rat*, de *Lapin* et de *Porc*.

Pyruvate-kinase ; A.T.P. : pyruvate phosphotransférase (2.7.1.40.)

La pyruvate-kinase catalyse le transfert du pyruvate en phospho-énol-pyruvate.

— Chez le *Poulet*, en 1963, Eppenberger, Fellenberg, Richterich et Aebi (360) étudient cette activité enzymatique rénale de l'embryon au cours de son développement jusqu'à l'âge adulte.

— Chez le *Rat*, Nagano et Schaefer en 1962 (868), recherchent l'activité pyruvate-kinasique dans les glomérules isolés de reins normaux et pathologiques. En 1963, Fellenberg, Richterich et Aebi (380) séparent par électrophorèse différentes pyruvate-kinases du rein de *Rat*. Nagano, en 1963 (865) décrit une méthode pour isoler les glomérules de rein de *Rat*. Il détermine l'activité pyruvate-kinasique et la compare avec celle trouvée dans le cortex rénal. En 1965, Krebs et Eggleston (688) observent une légère élévation de l'activité de la pyruvate-kinase dans le cortex rénal de *Rat* ayant un régime riche en caséine et sucre, mais ne décèlent pas de changement notable lors d'un régime pauvre en glucides.

— Chez l'*Homme*, en 1960, Schmidt et Schmidt (1112) dosent l'activité pyruvate-kinasique dans le tissu rénal. En 1962, les mêmes auteurs (1113) recherchent les conditions optima pour le dosage de la pyruvate-kinase dans le tissu rénal humain *post-mortem*.

2.7.2. PHOSPHOTRANSFERASES AVEC UN GROUPEMENT CARBOXYLE POUR ACCEPTEUR

Phosphoglycérokinase (2.7.2.3.)

Eppenberger, Fellenberg, Richterich et Aebi en 1963 (360) déterminent l'activité enzymatique des embryons de *Poulet* jusqu'à l'âge adulte. Schmidt et Schmidt en 1962 (1113) précisent les conditions optima d'activité phosphoglycérokinasique dans les extraits de rein *humain*.

Carbamyl-phosphate-synthase (2.7.2.5.)

Tamir et Ratner, en 1963 (1208), ne peuvent mettre en évidence la carbamyl phosphate-synthase dans les homogénats de rein de *Poulet*. Hutchinson et Labby, en 1964 (612) décèlent une baisse de l'activité carbamyl-phosphate-synthasique dans le rein de *Rat*, soumis à un régime carencé en protéines.

2.7.3. PHOSPHOTRANSFERASES AVEC UN GROUPEMENT AZOTE POUR ACCEPTEUR

Créatine-phospho-kinase (C.P.K.) (2.7.3.2.)

La créatine phospho-kinase catalyse la conversion de la créatine en phospho créatine en présence d'A.T.P.

— Chez le *Poulet*, en 1963 (360), Eppenberger, Fellenberg, Richterich et Aebi déterminent l'activité C.P.K. des reins d'embryons, depuis 3 jours d'incubation jusqu'à l'âge adulte.

— Chez le *Rat*, Tanzer et Gilvar, en 1959 (1211) montrent que le rein est l'organe qui possède la plus faible activité C.P.K. En 1964, Jacobs et Heldt (626) ne peuvent mettre la C.P.K. en évidence dans les mitochondries rénales.

— Chez le *Rat* et le *Cobaye*, Rüenauver, Kröner et Stalb en 1963 (1084) déterminent l'activité enzymatique rénale des animaux ayant subi des brûlures sur 25 p. 100 du corps. Ils ne constatent pas de changement de l'activité créatine-kinasique.

— Chez le *Lapin*, en 1964 Stave (1165) étudie les variations de la C.P.K. rénale en fonction de l'âge. Il note une légère diminution de l'activité enzymatique juste après la naissance, mais l'enzyme s'élève par la suite au cours de la croissance.

2.7.4. PHOSPHOTRANSFERASES AVEC UN GROUPEMENT PHOSPHORE COMME ACCEPTEUR

Adénylate-kinase (2.7.4.3.)

Todd, Bell et Baron en 1964 (1228) dosent et recherchent l'adénylate-kinase dans le tissu rénal humain *post-mortem*.

Nucléoside-monophosphate kinase ; A.T.P. nucléoside-diphosphate-phosphotransférase (2.7.4.4.)

En 1956 (466) Gibson, Ayengar et Sanadi montrent par une méthode spectrophotométrique, l'existence de transphosphorylations entre différents nucléosides phosphates avec les préparations enzymatiques provenant du rein de *Porc*. Ces transphosphorylations sont confirmées par une méthode directe de chromatographie sur papier.

Thymidine-monophosphate-kinase ; A.T.P. : thymidinemonophosphate phosphotransférase (2.7.4.9.)

Nohara et Kaplan (894) en 1963, mettent en évidence une nouvelle enzyme : la thymidine-monophosphate-kinase dans les cellules rénales de *Lapin* infectées par le virus de la pseudo-rage, cette enzyme est différente de celle exécutant les mêmes fonctions dans les cellules non infectées.

2.7.5. PHOSPHOTRANSFERASES AVEC REGENERATION DE DONNEURS

Phosphoglycéromutase (P.G.M.) (2.7.5.3.)

La phosphoglycéromutase est une transférase intra-moléculaire convertissant le 2-phosphoglycérate et 3-phosphoglycérate.

— Chez le *Rat*, après néphropathie expérimentale, Careddu et Apollonio (218) en 1957 notent une légère baisse de la P.G.M. rénale. Weber, 1961 (1312) trouve que cette activité P.G.M. est faible.

— Chez le *Lapin*, Stave en 1964 (1165) remarque que l'activité P.G.M. rénale est forte pendant la première partie de la période post-natale par rapport à celle de reins de lapins adultes.

— Chez l'*Homme*, Schmidt et Schmidt, en 1962 (1113) déterminent les conditions optimales pour l'essai de la P.G.M. rénale.

2.7.6. PYROPHOSPHOTRANSFERASES

La *pyrophosphate-phosphotransférase* a été décelée dans le rein de *Rat*, par Stetten en 1964 (1173), l'enzyme est également présente dans les reins de rats nés trois jours avant terme. Nordlie et Soodsma, 1966 (895) chez l'animal diabétique, l'ont également signalée.

2.7.7. NUCLEOTIDYLTRANSFERASES

D.N.A. Polymérase (2.7.7.1.)

Main en 1963 (773) inhibe la D.N.A. polymérase dans le rein par irradiation aux R. X. avant et après néphrectomie unilatérale. Dans les cultures de cellules rénales de *Lapin*, Adams, Abrams et Liberman, 1965 (2) notent un accroissement du taux de D.N.A. polymérase en présence de mitomycine.

Ribonucléases (R.Nases) (2.7.7.16.)

— Chez le *Rat*, en 1954, Roth (1067) étudie les R.Nases du foie et du rein. L'enzyme rénale présente des pH optimum à 7,8 et 5,4. En 1956, Straus (1181) isole des cellules de reins de *Rat*, des fractions de 1 à 5 μ - 0,5 à 1,5 et 0,1 à 1 μ dont les activités ribonucléasique et désoxyribonucléasique sont 10 à 15 fois plus intenses que celles de l'homogénat total et de la fraction mitochondriale. Rabinovitch et coll., 1956 (1001) notent une élévation de l'activité R.Nasique chez des rats binéphrectomisés. Dohi, Fausto, Kipnis, Liberman et Rabinovitch, 1958 (333), recherchent les effets de la ligature temporaire des pédicules rénaux sur la R.Nase sérique. Maack, Brentani et Rabinovitch, 1960 (756) décèlent un accroissement de la R.Nase alcaline du cortex rénal après administration de blanc d'œuf. Laquerrière et Laumonier, 1963 (711) localisent la R.Nase rénale au niveau des tubes de la zone corticale.

— Chez la *Souris*, Kurnick et Kernen, 1962 (698) constatent que les D.Nases rénales acide et alcaline croissent progressivement avec l'âge. Kochakian, Elsas et Harrison, 1964 (677) observent une stimulation de la R.Nase alcaline sous l'influence des androgènes. Malt et Stoddard en 1966 (782) suivent l'élévation du R.N.A. ribosomal après néphrectomie contra-latérale chez la *Souris*.

— Chez le *Chien*, Bergman et Houck, 1958 (115) étudient la cléarence de la ribonucléase lors d'expériences de surcharge. Dohi, Terzian, Widman et coll., 1959 (334) remarquent l'inactivation de la R.Nase sanguine par le rein.

— Chez le *Singe*, dans les cultures de cellules rénales, Kovacs, 1956 (687), décèle une activité ribonucléasique.

CHAPITRE IV

HYDROLASES

Les hydrolases décomposent des substrats avec fixation d'eau au niveau du point de rupture.

3.1. HYDROLASES AGISSANT SUR LES LIAISONS ESTERS

3.1.1. HYDROLASES D'ESTERS CARBOXYLIQUES

Carboxylestérase ou aliestérase (3.1.1.1.) ; arylestérase (3.1.1.2.) ; lipase (3.1.1.3.)

Les lipases régissent l'hydrolyse ou la synthèse des corps gras en alcool et acides gras. Leur étude a porté sur des substrats naturels et des substrats synthétiques ; aussi avons nous groupé dans ce paragraphe les multiples recherches, fort variées sur les activités lipasiques et estérasiques. De très nombreux travaux ont montré que le rein pouvait *in vitro*, hydrolyser les lipides. Les premières expériences de Quastel et Wheatley, 1933 (1000), furent confirmées par King, 1934 (666) Hahn et Hevesy, 1939 (533), Weissberger, 1940 (1322), Lehninger, 1946 (719), Grafflin et Green 1948 (501), Geyer et coll., 1949, 1950 (460, 461). En 1951, Svanborg (1195) montre que le tissu rénal peut hydrolyser la tributyrine au même degré que le tissu hépatique. Dans le tube rénal du Chat, Smith et Freeman, 1954 (1153), font une étude histochimique de la répartition des lipides, des lipases et de la phosphatase alcaline ; ils notent une activité lipasique dans le segment médullaire, et l'épithélium tubulaire chez les animaux jeunes et âgés. Nachlas et Seligman, 1949 (863), Chessick, 1954 (243), Wachstein, 1955 (1287) précisent les localisations des activités tween-estérasiques et acétyl-naphtol-estérasiques dans le rein de l'Homme, du Chien, du Lapin, du Chat, du Rat et de la Souris. En 1954, Svanborg (1196) examine la scission enzymatique du tween 20 et du tween 40 au contact d'homogénats de reins de Lapin. La ligature de l'uretère entraîne une baisse de cette activité enzymatique accompagnée d'une hyperlipémie. Les estérases et lipases rénales sont signalées par Pasqualino et Bourne, 1960 (945), Karnovsky et Himmelhoch, 1961 (644), Coupland, 1962 (279), Czerny, 1963 (290), Protsenko, 1964 (993)), Katz et Kaplan, 1964 (649), Delellis et Fishman, 1965 (318). Dans le néphron de *Triturus cristatus*, Peyrot, 1960 (971), Ferreri et Peyrot, 1962 (385) décèlent une activité lipasique. En 1963 la présence de l'activité lipasique rénale est signalée par Labecka (702) chez la Tortue, Oledzka-Slotwinska (911) chez l'Axolotl et la Salamandre, Rozewicka (1079) chez le Lézard, Palacz (929) chez la Couleu-

vre, Wesolowski (1326) chez le Pigeon, Olowska (913) chez l'Oie, Lubaszyk (750) chez l'embryon de Poulet. La distribution des estérases est examinée par Cichocki et coll., 1963 (253) dans les néphridies de *Lumbricus terrestris*. Fortelius, 1963 (412) décèle histochimiquement la présence d'estérases non-spécifiques dans les cultures de tissus. Tessenow, 1965 (1219) les étudie dans le mésonéphros de Crapaud.

— Chez le *Poulet*, Pearse, La Ham et Janisan, 1963 (951) décèlent une indoxylestérase rénale.

— Chez la *Souris*, en 1963 (1135) Shaw et Koen découvrent, à l'aide de l'électrophorèse sur gel d'amidon, qu'une estérase est présente chez le mâle adulte et absente chez la femelle et le mâle impubère. Après injection quotidienne de 0,5 mg de testostérone durant 7 jours, l'enzyme apparaît chez la femelle ou chez le jeune mâle. Les auteurs pensent qu'elle résulte de l'induction hormonale. Miller et Palade, 1964 (835) rapportent une étude microscopique de la thioacétatestérase rénale. Ostrowski, Barnard et coll., 1964 (917) mesurent par autoradiographie les estérases du rein de *Souris*. Dans une étude génétique des estérases rénales chez la *Souris*, Ruddle et Roderick, 1965 (1083) décèlent les estérases A et B chez la souche R.F.J. et l'estérase C chez la souche C 57 BL 6 J.

— Chez le *Rat*, Bargoni, Cafiero et coll., 1952 (80), l'activité estérasique rénale demeure inchangée après régime carencé en protéines. Cette activité estérasique est recherchée histochimiquement chez cet animal par Fischer et Gruhn, 1957 (393) lors de néphrose. Novikoffa et Holt, 1957 (897) montrent qu'il existe des particules riches en estérases dans les cellules de rein de *Rat* fixées à l'osmium. L'enzyme est localisée dans les structures fines révélées par la microscopie électronique. Examinant par voie histochimique l'activité indoxylestérasique du rein de *Rat*, Hess et Pearse, 1958 (569) la trouvent analogue à l'activité de la cathepsine. En 1959 Wachstein et Meisel (1296) puis en 1960 Wachstein et Lange (1292) localisent en naphtylestérase non-spécifique, chez le *Rat* Wistar, dans la portion médullaire des tubes contournés, dans les zones étroites de l'anse de Henlé et à un degré moindre dans les tubes collecteurs. Deane, Barnett et Seligman, 1960 (308) perfectionnent les techniques histologiques de Holt et Withers, 1952 (593), Barnett et Seligman (82) 1951 pour la localisation par le naphtyl-acétate de l'activité estérasique du rein de *Rat* congelé. Chez le *Rat* et le *Poulet*, Ozato et Okada en 1963 (921) montrent que les activités estérasiques et phosphatasiques sont respectivement localisées sur des composés de microsomes antigéniquement différents. Chez le *Rat*, Gallai-Hatchard et Thompson, 1965 (446), observent que l'activité phospholipasique rénale et tissulaire est largement distribuée. Dans la néphrose expérimentale provoquée chez le *Rat* par un sérum anti-rein, Careddu, 1954 (214) observe que l'activité lipasique, décelée histochimiquement dans la zone corticale proximale des tubes contournés, subit une diminution sensible. Il en est de même après intoxication au tétrachlorure de carbone selon Deb et Chakravarty, 1962 (310). Dans son étude de la structure chimique et du contenu enzymatique des glomérules isolés de rein de *Rat* albinos, Barclay et Singh, 1956 (76) titrent l'activité lipasique. Dans la néphrose due au sérum néphrotoxique, Fischer et Gruhn, 1957 (393) n'observent pas de modifications histochimiques sensibles en ce qui concerne l'activité lipasique. Dans sa revue consacrée aux modifications des métabolismes lipidiques et protéiques dans les syndromes néphrotiques, Careddu, 1955, 1960 (216, 217) signale qu'à toute baisse de la lipoprotéine-

lipase et à toute augmentation pathologique de la mobilisation des lipides des dépôts tissulaires, doit être principalement rapportée l'hyperlipémie du syndrome néphrotique. L'activité lipasique rencontrée dans les tubes collecteurs serait à rapporter à une desquamation des cellules épithéliales des tubules proximaux qui représentent le siège d'élection de l'enzyme. Cela explique l'activité lipasique rencontrée par certains auteurs dans les urines. Azzone, Bonati, Chierago, Ferrari, 1957 (60) recherchent l'effet de la prednisone et de la prednisolone sur la lipase rénale ; ils observent une baisse de l'activité enzymatique chez le Rat albinos. Zemplenyi et Grafnetter, 1958 (1370) comparent l'activité lipolytique des tissus de Rat, Lapin, Coq, Cobaye et Hamster et sa relation avec une susceptibilité à l'atheromatose. Chez le Rat, dans la néphrose aminonucléosidique, Careddu et Apollonio, 1960 (219) notent par la méthode manométrique de Warburg une élévation du taux d'oxydation des acides gras en présence de tissu rénal. Les valeurs de QO_2 exprimées en μl d' O_2 consommés par mg de tissu sec en 90 minutes passent de $0,970 \pm 0,134$ à $1,790 \pm 0,103$. Par voie histochemique, Franco et Montanari (419) examinent en 1960 l'activité lipasique et le métabolisme lipidique du rein et du foie de rates gravides traitées avec la D.O.C.A. et les extraits post-hypophysaires. Vivan et Toffol, 1961 (1279), recherchent histochimiquement les enzymes lipolytiques et le métabolisme lipidique du rein lors de tumeurs malignes du tractus génital femelle. Bertolotti, Vignolo et Quazza, 1962 (123) notent la baisse de l'activité de la lipase hépatique et rénale dans les déficiences en pyridoxine chez le Rat et l'Homme. Hollenberg et Horowitz, 1962 (591) recherchent l'activité lipolytique du cortex et de la médulla de rein de Rat en incubant des coupes d'organes en présence d'huile de noix de coco. Ils notent l'effet activateur de l'héparine et son inhibition par le sulfate de protamine et par le chlorure de sodium sur l'homogénat médullaire. Deb et Chakravarty, 1962 (310) observent une baisse de l'activité estérasique du rein de Rat après intoxication au tétrachlorure de carbone. Dans l'hydronéphrose expérimentale du Lapin, Polito et Palchetti, 1958 (984) notent histochimiquement dans le tissu rénal une baisse de l'activité lipasique accompagnée d'un appauvrissement des lipides de réserves. Le même phénomène est observé par Onnis et Mega, 1958 (914), chez la Souris et le Rat porteurs de tumeurs expérimentales.

— Chez le *Chien*, en 1963 Wallach et Ko (1307) montrent que l'ester méthylique de l'acide n-butyl-carbamique est un puissant inhibiteur tant *in vivo* qu'*in vitro* de l'activité lipasique rénale.

— Chez le *Porc*, les esters acétiques sont hydrolysés par l'estérase C rénale qui n'attaque pas le D.F.P. et qui n'est pas inhibée par cet organophosphoré, Bergmann, Segal et Rimón, 1957 (119), Wachstein et Meisel, 1957 (1295), Bergmann et Rimón, 1958 (116), Shippey et Binkley, 1958 (1139). En 1960, Bergmann et Rimón (117) séparent cette estérase C des autres enzymes hydrolytiques de rein de Porc par fractionnement sur colonne à diéthylaminoéthylcellulose. En 1962, Moskalewski et Ciesla (849) font une étude comparée des estérases et des phosphatases dans les reins de *Lapin* et de *Hamster*. Il en est de même pour Zavistowski, 1963 (1367) dans les reins des rongeurs.

— Chez les *singes Baboin* et *Cercocebus*, Ferratier, 1966 (383) recherche l'activité lipasique rénale.

— Chez l'*Homme*, dès 1955 Gomori (491) décèle histochimiquement la présence des estérases et met en évidence la présence de ces enzymes dans

le rein. Dans son étude sur l'histo-enzymologie du rein humain, Black, 1962 (141) signale la présence d'estérases non spécifiques sur la couche pariétale de la capsule de Bowmann, sur les tubes distaux et proximaux, sur l'anse de Henlé et même parfois sur les tubes collecteurs. Il en est de même pour Ecobichon et Kalow (351) en 1964. Chez l'Homme, en 1963, De Vaux Saint-Cyr, Hermann et Talal (1263) par l'emploi des techniques de diffusion double en gélose et d'absorption spécifique des immunosérums antiprotéines urinaires, montrent l'identité immunologique des estérasas urinaires avec deux des estérasas de l'homogénat de rein et prouvent que leur origine est rénale et non pas sérique. Les activités lipasiques et aliestérasiques des reins normaux et pathologiques ont donné lieu à toute une série de travaux. Vogt, Wuthrich et Reubi, 1952 (1281), Ambrosoli, Azzolini, Borghetti et Scarpioni, 1957 (30), les recherchent dans les glomérulonéphrites expérimentales de Masugi et examinent l'effet de l'acétate de cortisone. En 1952 Wachstein et Meisel (1293), utilisant le β -naphtyl-acétate pour substrat, localisent l'activité estérasique du rein humain normal et cancéreux dans le cytoplasme des tubes contournés proximaux et distaux. Cette activité est plus faible que celle observée en 1949 par Nachlas et Seligman (863) dans les reins de Souris, Rat, Cobaye, Lapin et Chien. La présence de cette estérase dans le rein humain a été rappelée par Coupland (279). Malaty et Bourne, 1954 (781) localisent une estérase dans les tubes contournés du rein de jeune malade décédé de tuberculose rénale. Galéone et Pelocchino, 1954 (443), Manetti, 1956 (784), les examinent chez l'Homme sur des biopsies des pièces opératoires et des organes prélevés sur cadavres dès la mort. Pour ces auteurs, le rein en voie de développement présente une faible activité lipasique. La teneur en enzyme s'élève et demeure stable chez l'adulte, puis décroît chez le vieillard. L'auteur ne note pas de variation selon les sexes. Il semble qu'il y ait un parallélisme entre les variations de la lipémie et celles des lipases au niveau du rein : l'hyperlipémie s'observe dans la baisse des lipases rénales par lésions tubulaires. La chute de l'activité lipasique va de pair avec l'importance de la lésion anatomique (dans les néoformations tumorales par exemple). En 1956, Ruppert (1085) examine l'hydrolyse du dibutyrate de phénolphthaléine chez l'Homme. L'extrait de tissu rénal humain présente une activité optimum à pH 8, ce qui diffère de l'optimum de l'activité sanguine. Dans l'urine normale, le pouvoir hydrolytique de ce substrat est nul alors qu'il apparaît dans les néphroses et dans les glomérulonéphrites avec une courbe d'activité parallèle à celle décelée dans le sang. L'auteur l'attribue à la présence de protéines sériques dans l'urine, Ziliotto et Pellegrini, 1958 (1373) présentent une table d'observations histochimiques (lipases hépatique et rénale, lipides variés) de 15 cirrhotiques décédés. La chute de la lipase rénale, bien que secondaire à celle de l'enzyme hépatique, est « à rapporter à l'abolition de la fonction hépatique ». Sur 26 biopsies rénales humaines, Pedersen et Dalgaard, 1960 (955), montrent que les estérases non spécifiques sont localisées dans les tubes proximaux et distaux et l'anse de Henlé et absentes dans les glomérules. Dans les néphroses ils observent une forte réduction de l'activité enzymatique avec cependant une exaltation d'activité de certains tubes.

Chez l'Homme, dans l'azotémie rénale et extra-rénale, Gross, Parkin et coll., 1960 (518) notent que la lipase sérique est élevée. De plus, Morassutti, Sesia et Aveta (843), précisent la localisation de l'enzyme dans l'épithélium des tubes contournés et de l'anse de Henlé. Les variations de la distribution topographique de l'enzyme sont en rapport avec celles du méta-

bolisme lipidique du tissu et l'activité fonctionnelle du parenchyme rénal. Bertolotti, 1965 (122) montre que l'activité lipasique du fœtus diminue proportionnellement à l'accroissement pondéral.

Les travaux déjà effectués dans ce Laboratoire par les Professeurs Bastide, Dastugue et Turchini (15) sur les activités lipasiques-aliestérasiques peuvent se résumer ainsi qu'il suit :

« Il est observé dans le rein de Souris au cours de l'intoxication au nitrate d'uranyle, une baisse des aliestérasés (naphtylacétate, bromo-indoxylacétate) des lipases (naphtyl-laurate) dont la localisation histochimique est suivie ».

« Les activités estérasiques positives chez les témoins, dans les cytoplasmes des cellules des tubes contournés, dans la zone corticale, s'abaissent chez les traités sur la plupart des tubes contournés corticaux avec cependant augmentation sur certains d'entre eux dont la paroi est altérée ; une réaction positive apparaît sur le contenu de plusieurs tubes médullaires ». Les pourcentages de substrat métabolisé sont respectivement, 0 - 24 - 48 - 72 et 96 h. après le début de l'intoxication, avec le naphtyl-acétate (30 min., homogénat au 1/2000) : 45,4 - 40,7 - 31,9 - 31,3 - 26,5, avec le naphtyl-laurate (30 min., homogénat au 1/200) : 35,4 - 26,8 - 34,8 - 34,8 - 32,5.

Procaïnestérase

La procaïnestérase catalyse l'hydrolyse enzymatique de la procaine en acide para-aminobenzoïque et en diéthylamino-éthanol. Blandin, 1953 (144) examinant la richesse en procaïnestérase des tissus, classe par ordre décroissant, chez le *Chat* : intestin, rein, foie et chez la *Chèvre* : utérus, thyroïde, foie, rate, intestin, rein, poumon, cerveau et cœur.

Acétylestérasés (3.1.1.6.)

Aspirinestérase

L'aspirinestérase catalyse l'hydrolyse enzymatique de l'acide acétylsalicylique en acide salicylique et en acide acétique, Vincent et Parant, 1950 (1274). Dès 1943 Vandelli et Scaltriti (1251) observent que la pulpe hépatique et le rein de Cobaye possèdent la propriété de transformer rapidement l'aspirine en acide salicylique et confirment l'opinion exprimée par Bondi et Katz en 1911 (153). Cette salicylestérase a été largement étudiée par Augustinsson, 1948 (54) dans les reins de Cobaye et de Bovides. Etudiant la répartition de l'aspirinestérase en 1950, Vincent et Parant (1274) rapportent que le foie et le rein possèdent la plus grande richesse en cette enzyme, le rein ayant une activité légèrement inférieure à celle du foie. Dans ce Laboratoire, Blandin, 1953 (144), classant les organes de la Chèvre par ordre décroissant en aspirinestérase, donne : foie, rein, rate, thyroïde, utérus, intestin.

Héroïne-désacétylase

Recherchant la distribution des estérasés hydrolysant les dérivés acétylés de la morphine, Wright, 1941 (1346) décèle l'enzyme dans les reins de Rat et de Lapin. Elle hydrolyse les dérivés suivants : diacétylmorphine, dihydrodiacétylmorphine, monoacétyl-6-morphine, dihydromonoacétyl-6-morphine.

Cholinestérasés (3.1.1.7. et 3.1.1.8.)

Ces enzymes appartiennent au groupe des estérasés carboxyliques hydrolysant les esters de la choline. On en distingue actuellement deux types :

— *Cholinestérase vraie ou spécifique*, ou encore cholinestérase de type e ; cholinestérase I des érythrocytes, acétylcholine - hydrolase (3.1.1.7.)

— *Pseudo-cholinestérases*, cholinestérases non spécifiques, cholinestérases s, cholinestérase II sérique, acétylcholine-acyl-hydrolase (3.1.1.8.)

La cholinestérase rénale a été recherchée par de nombreux auteurs : Plattner et coll., 1930 (982), Quastel et coll., 1936 (999), Marnay et coll., 1937 (791), Peruzzi, 1938 (963), Gilman et coll., 1939 (468), Glick et coll., 1939 (474), Langemann, 1944 (710), Sawyer et coll., 1947 (1094), Augustinsson, 1948, 1950, 1957, 1960 (54, 55, 56, 57), Koelle, 1951 (680), Greig et Carter, 1954 (506), Chessick, 1954 (243), Guardamagna et coll., 1958 (522) ; il s'agit le plus souvent de pseudo-cholinestérase. Remarquons que pour Gerebtzoff, 1959 (456) Cobaye, Lapin, Rat et Souris ne présentent pas d'activité cholinestérasique dans le parenchyme rénal. Selon Van Der Kloot, 1958 (1252) cette enzyme jouerait un rôle dans le mécanisme de « pompe » à sodium et sa présence dans la capsule de Bowman serait à relier à la fonction rénale.

— Chez l'*Ecrevisse*, Kamemoto et coll., 1962 (639) pensent que l'activité cholinestérasique de la vessie et du rein est en relation avec le mécanisme de réabsorption du sodium.

— Chez la *Vipère*, Bastide et coll., 1967 (93) signalent la présence d'activités cholinestérasiques rénales.

— Chez l'*Oiseau*, Coupland et coll., 1957 (280), puis Gilbert, 1961 (467) confirment la présence de cholinestérase dans la capsule de Bowman et son absence dans les parois et la lumière des tubes. Cette localisation glomérulaire de cholinestérase et de pseudo-cholinestérase est approfondie par Stolk, 1961 (1178) dans le rein de *Poisson* teleostéen, par Black, 1962 (141) et par Arvy, 1962, 1963 (43, 45) chez *Varanus Niloticus* et chez certains mammifères.

— Chez le *Cobaye*, l'activité cholinestérasique rénale n'est pas modifiée par administration d'histamine, Gromek, 1962 (513), ni par l'injection intrapéritonéale de chlorure de cobalt, Beskid et coll., 1962 (124). Enfin Marx et Carter, 1963 (797) confirment la localisation glomérulaire de l'activité cholinestérasique chez le Rat, le Chien et la Souris et signalent sa diminution après surrénalectomie ; l'enzyme est absente ou en quantité peu élevée dans le parenchyme rénal chez le *Lapin*, le *Cobaye*, le *Chat* et l'*Homme*. Cette dernière constatation a également été observée par Moriconi, 1963 (844) dans le rein d'animaux domestiques : *Veau*, *Bœuf*, *Cheval*, *Mouton*, *Porc*. Chez le Chien, Kashchevskaya, 1963 (646) met en évidence l'activité cholinestérasique de la zone corticale et le maintien de cette activité par le froid. Arvy, 1964 (46) suit les cholinestérases durant l'organogénèse du rein de Mouton et de Rat. Fourman en 1966 (417) montre histologiquement la présence de cholinestérase dans des coupes de rein de Rat. L'enzyme augmente chez les animaux privés d'eau 24 heures avant la mort. L'activité cholinestérasique est liée avec le transport du sodium. Dans une revue sur les enzymes du rein humain, Coupland, 1962 (279) signale la présence des cholinestérases dans les fibres nerveuses, les tubes et quelques glomérules. Baraban, 1961 (72) avait déjà étudié les variations des cholinestérases sanguines et urinaires dans les affections rénales. Eco-bichon et Kalow, 1964 (351) caractérisent la cholinestérase du rein humain par électrophorèse de zone. Dans ce Laboratoire, étudiant les variations de

la cholinestérase rénale chez la Souris, les Professeurs Bastide, Dastugue et Turchini, 1964 (17) ont observé une forte élévation de l'activité cholinestérasique rénale et une élévation sensible de cette activité enzymatique hépatique.

Gluconolactonase (3.1.1.17.) ; Aldonolactonase (3.1.1.18.) ; Uronolactonase (3.1.1.19.)

Les lactonases sont apparentées aux estérases : les *uronolactonases* ouvrent le cycle lactonique des acides uroniques cyclisés, les *aldonolactonases* hydrolysent les lactones d'acides aldoniques. Ces deux enzymes ont été mises en évidence par Winkelman et Lehninger, 1958 (1338) chez le Rat, le Lapin, le Cobaye, le Chien, le Porc, la Vache, le Singe : l'uronolactonase dans le foie seulement, l'aldonolactonase dans le foie et le rein.

3.1.3. HYDROLASES D'ESTERS MONOPHOSPHORIQUES

Phosphatase alcaline (3.1.3.1.) ; Phosphatase acide (3.1.3.2.)

Les phosphomonoestérases catalysent l'hydrolyse des monoesters de l'acide ortho-phosphorique en acide phosphorique et en alcool ou phénol. Ces enzymes agissent sur les substrats les plus divers, pourvu qu'ils renferment la liaison phosphorique caractéristique. A côté de phosphatases alcalines dont l'importance est grande en biochimie animale, on distingue des phosphatases acides assez différenciables d'après le pH optimum de leur action, et des phosphomonoestérases spécifiques. En 1926, Kay (652) puis Brain et Kay, 1927 (166) signalent la faible teneur en phosphatase dans les reins fœtaux de Rat, de Lapin et d'Homme. En 1944, Menten, Junge et Green (819) décrivent une technique histochimique de détection de la phosphatase alcaline rénale chez le Rat, la Souris et l'Homme. Dans une importante revue consacrée aux phosphatases, Arvy, 1957 (41) rappelle de nombreux travaux histologiques relatifs aux phosphatases rénales dans la série animale. Parmi ces auteurs et ceux ayant fait appel à des méthodes biochimiques, nous citerons : Tissières, 1948 (1226, 1227), Wachstein, 1952 (1285), Bargoni et coll., 1952 (80), Baccari et coll., 1952 (64), Cvetkovic, 1953 (288), Herman et Deane, 1953 (564), Levy et Mazia, 1953 (727), Manzini et Zoboli, 1953 (788), Steger, 1953 (1169). Goebel et Puchtler, 1954 (478), Magrassi, 1954 (772), Lora-Tamayo et Alvarez, 1954 (747), Guerriore et coll., 1954 (523), Eranko et Lehto, 1954 (362). Baccari et Guerriore, 1955 (62, 63), Bejdl, 1955 (106), Chirigo et coll. 1955 (249), Fumagalli, 1955 (435), Gryder et Friedenwald, 1955 (521), Hoare et Delory, 1955 (584), Kar et coll., 1955 (641), Longley, 1955 (743), Van Wetter, 1955 (1261). Barclay et Singh, 1956 (76), Bompiani et Santoni, 1956 (152), Donato, Pardelli et Turchetti, 1956 (336), Kochakian et Endahl, 1956 (678), Stave et Willenbockel, 1956 (1166). Eranko et Niemi, 1957 (363), Feine et Gerber, 1957 (376), Highman et coll., 1957 (577), Mangione, 1957 (785), Pardelli et Turchetti, 1957 (940, 941), Pasinetti, 1957 (943), Steger, 1957 (1170), Yasuda et coll., 1957 (1358, 1359), Adie et Tuba, 1958 (3), Alvarez et Lora-Tamayo, 1958 (25), Casirola et Petronio, 1958 (225), Savarese et coll., 1958 (1093). Ahmed et coll., 1959 (9), Dragoni et Paolini, 1959 (339), Ohelmeyer, 1959 (906), Wachstein et Meisel, 1959 (1296). Colli, 1960 (260), Deane, Barnett et Seligman, 1960 (308), Dionigi, 1960 (329), Mustakallio, Pitkanen et Nikkila, 1960 (856). Baraban, 1961 (72), Billiteri et Caldarera, 1961 (128), Binkley, 1961 (136, 137), Coupland, 1962 (279), Karnovsky et Himmelhoch, 1961 (644), Kissane, 1961 (668), Rahman et coll., 1961 (1005), Scott, 1961 (1122). Fortak, Karasek et Kolaszynski, 1962

(411), Holmgard, 1962 (592), Longhi, 1962 (742), Pollak et Mattenheimer, 1962 (987). Adunst et Abramova, 1963 (5), Ozato et Okada, 1963 (921), Plaut et Fishman, 1963 (983), Shipman et coll., 1963 (1138), Sięrakowska et Shugar, 1963 (1147), Stoklosa, 1963 (1177), Wachstein, Meisel et Besen, 1963 (1297), Zimmermann, 1963 (1375). Cervetti, Franceschelli et Zanini, 1964 (228), Cheesman et Copping, 1964 (239), Deimling, 1964 (315), Hopsu, 1964 (598), Jonek, 1964 (634), Karl, 1964 (642), Laboranti, 1964 (703), Lojda et coll., 1964 (740), Millo, 1964 (836), Remagen, 1964 (1026), Rozsa, 1964 (1080), Satta, 1964 (1092), Wachstein et Besen, 1964 (1289), Watanabe, 1964 (1311), Zufarov et Khamidov, 1964 (1380). Amador et coll., 1965 (26), Butterworth, 1965 (195), Dorsay et coll., 1965 (337), Fenoll, 1965 (381, 382), Ghosh, 1965 (465), Hunter et coll., 1965 (610), Johnson, 1965 (630), Kastrikin, 1965 (647), Majewski, 1965 (776, 777), Nagano, 1965 (866), Ohkura, 1965 (907), Schwartz, 1965 (118), Sergëev, 1965 (1130), Siebert et coll., 1965 (1146), Tessenow, 1965 (1219), Wachstein et Bradshaw, 1965 (1291), de Witt Baines, 1965 (1341). Butterworth et Moss, 1966 (196, 197), Laumin, Rigal, Bastide et Dastugue, 1966 (713).

— Chez le *Ver de terre*, (*lumbricus terrestris*), Cichocki et coll., 1963 (253) localisent les phosphatases acide et alcaline des néphridies.

— Chez le *Triton*, Ferreri, 1960 (384) puis Peyrot, 1960 (971) décèlent une activité phosphatasique alcaline rénale dont la réaction est d'ordre zéro, d'activité optimum à pH 9,8 à 39° C et une activité phosphatasique acide maximum à pH 5,5 à 50° C. En 1962, Ferreri et Peyrot (385, 386) notent l'influence du thiouracile ou de l'hypophysectomie qui diminue et de la gonadectomie qui élève la phosphatase alcaline rénale.

— Chez l'*Axolotl* et la *Salamandre*, Olędzka-Slotwinska et Slotwinski, 1963 (912) localisent les activités phosphatasiques des tubes contournés. La phosphatase acide se rencontre dans le cytoplasme des parties supranucléaires des cellules.

— Chez le *Lézard*, Rozewicka, 1963 (1079), localise la phosphatase alcaline dans les tubes contournés proximaux, la capsule de Bowmann l'endothélium des capillaires, la phosphatase acide dans les tubes distaux.

— Chez la *Tortue*, (*testudo graeca*), Labecka, 1963 (702) précise la localisation de la phosphatase alcaline dans la bordure en brosse des tubes contournés proximaux et dans les corpuscules de Malpighi. La phosphatase acide ne se rencontre que dans les tubes contournés proximaux.

— Chez la *Couleuvre*, Palacz, 1963 (929), décèle la présence de phosphatases acide et alcaline dans les tubules proximaux du néphron.

— Chez la *Vipère*, Laumin, Rigal, Bastide et Dastugue en 1966, (713) notent la présence de phosphatases acide et alcaline rénales.

— Chez le *Pigeon*, Wesolowski, 1963 (1326) décèle les phosphatases acide et alcaline dans la bordure en brosse et dans les parties apicales des cellules du premier segment du néphron.

— Chez la *Poule*, Lubaszyk, 1963 (750) décèle une forte activité A.T.P. asique rénale. En 1964, (931) Palmer et Nechay, signalent que de faibles doses d'ouabaïne stimulent la réabsorption, par les tubules de reins de poulets des ions sodium, potassium et de l'eau.

— Chez l'*Oie*, Olowska, 1963 (913), trouve la plus forte activité phosphatasique alcaline dans les bordures en brosse et l'activité phosphatasique acide dans les cellules des portions principales du néphron.

— Chez la *Souris*, Thelma et coll., 1948 (1220) observent une différence dans la distribution de la phosphatase alcaline rénale suivant les sexes. Scherrer, 1956 (1107) note une inactivation de la phosphatase alcaline rénale après irradiation aux R. X. Longley et Fischer, 1956 (746) précisent que le segment le plus près du glomérule est caractérisé par une intense activité phosphatasique alcaline dans le cytoplasme alors qu'elle est absente chez le souriceau nouveau-né. Selon Zawistowski, 1958 (1366), l'hypoglycémie de courte durée, entraîne une élévation de la phosphatase alcaline rénale, alors que l'hypoglycémie prolongée (13 jours) entraîne une baisse de l'enzyme en rapport avec la suppression du métabolisme rénal ; par contre l'activité phosphatasique acide demeure toujours inchangée. Mölbert, Dus-piva et Deimling, 1960 (839) localisent au microscope électronique une phosphatase alcaline, active aux pH 7,6 - 7,7, dans les membranes des bordures en brosse des tubes contournés, dans les membranes des cellules endothéliales capillaires, dans les tubes et les glomérules. Au cours de l'intoxication phalloïdienne expérimentale, Grignon et coll., 1962 (508) ne notent pas chez la *Souris* de modification de la phosphatase alcaline rénale. Turchini et Marcheix, 1962 (1241) étudient l'activité phosphatasique rénale sur 4 composés nucléotidiques. Dans ce Laboratoire, en 1963 (16), il a été précisé les variations des activités phosphatasiques rénales de la *Souris* après intoxication au nitrate d'uranyle ; la diminution de la phosphatase alcaline est bien plus accusée que celle de la phosphatase acide.

— Chez le *Rat*, Dragoni, 1951 (338) observe une élévation de la phosphatase alcaline rénale dans l'hypertrophie compensatrice après néphrectomie. Après surrénalectomie bilatérale, Ruyter, Kroon et Neumann, 1952 (1087), notent histologiquement une chute de la phosphatase alcaline rénale. Severi, 1952 (1132), après intoxication par la toxine de *S. Typhimurium* obtient une baisse de 50 p. 100 de l'activité phosphatasique rénale. En 1952 Herlant et Timiras (563) décèlent, après administration de minéralo-corticoïdes, tel que la désoxycorticostérone, un accroissement des phosphatases alcalines au niveau des glomérules et des tubes proximaux du rein, suivie ensuite d'une disparition de l'enzyme au niveau des néphrons altérés. Selon Isidor, 1954 (621) l'A.T.P. en injections I.P. entraîne, chez le *Rat*, une baisse de la phosphatase alcaline duodénale et une élévation de l'enzyme rénale, ce serait « une activité compensatrice par réabsorption tubulaire, du glucose en regard d'une insuffisance d'absorption des glucides par le duodenum ». Lors de néphroses expérimentales déclenchées par le sérum anti-rein, Careddu, 1954-1955 (214, 216) observe que la phosphatase alcaline de la zone corticale rénale subit une baisse d'activité. Après néphrectomie partielle, Zoboli, 1955 (1379) décèle une augmentation transitoire de la phosphatase alcaline rénale. Straus, 1956 (1181) examine la phosphatase acide de granules des mitochondries de reins de *Rat*. Chez le *Rat* albinos paraplégique, Laumonier, Laquerrière et Greze, 1956 (714), Surtshin, 1957 (1190) constatent que l'activité phosphatasique alcaline rénale est plus basse chez le jeune *Rat*, notamment chez les mâles. Boffi et Comuzzi, 1957 (150) obtiennent une élévation de la phosphatase alcaline rénale plus marquée après néphrectomie unilatérale qu'après ligature des vaisseaux sanguins ou d'un uretère. Fischer et Gruhn, 1957 (393) ne notent pas de changement histochimique des phosphatases acide et alcaline rénales après injection de sérum anti-rein. Friedenwald et Gryder, 1958 (430) montrent la grande polyvalence d'action de la phosphatase alcaline rénale quant à la nature du substrat. Petronio et Carisola, 1958 (966) décèlent une baisse

de 30 % de la phosphatase alcaline rénale durant l'inanition et une hausse de 40 % après ingestion de glucose. Durant les 5 premiers jours, après néphrectomie unilatérale, Tomassini, 1958 (1229) observe une élévation des phosphatases acide et alcaline rénales, puis une baisse à partir du 7^e au 10^e jour. Cet auteur étudie l'activité de la phosphatase rénale du rein de Rat pendant l'excrétion des colorants acides. Il note alors une élévation de l'activité enzymatique. Pour Antonini, Metalli et Silini, 1957 (34), le thio-pental (50 mg/kg en I.V.) entraîne une baisse des phosphatases acide et alcaline rénales. Amasio, 1959 (29) note des altérations importantes des tubes contournés des reins de Rat durant la réabsorption des colorants vitaux lors de leur élimination. Les phosphatases acides sont fortement élevées durant la réabsorption des substances acides et la phosphatase alcaline l'est également avec les substances basiques. Recherchant l'effet de la polyvidone (PVP), Fioretti, 1959 (391) observe dans le rein une baisse considérable de l'activité phosphatasique alcaline tant *in vivo* qu'*in vitro*, tandis que la phosphatase acide s'élève *in vivo* et diminue *in vitro*. Chez le Rat, exposé durant 100 jours, 2 heures par jour, au 2-chloro-1-3-butadiène Mkhitarian et Astvatsatryan, 1959 (838) notent une baisse des phosphatases acide et alcaline rénales hépatiques et cérébrales. Asscher et Anson, 1960 (53) recherchent les changements de la teneur en phosphatase alcaline dans le rein et l'urine de Rat après irradiation du rein aux rayons X. Bonora et Califano, 1960 (155) observent une élévation de la teneur en phosphatase alcaline du rein de Rat après administration de 1 mg par kg de triéthylène-mélatamine. Byczkowska-Smyk et Bernhard, 1960 (199) localisent au microscope électronique la phosphatase alcaline de rein de Rat au niveau « des membranes de Pease et sur la surface des microvilli de la bordure des tubes contournés » ce qui étend les résultats de Mölbert et coll., 1960 (839). Dionigi, 1960 (329) montre que l'administration de cocarboxylase au Rat entraîne une petite baisse de la phosphatase alcaline rénale, une diminution plus sensible est obtenue de la même manière chez l'animal hypophysectomisé. L'administration intramusculaire d'A.T.P. n'entraîne pas de modification de la phosphatase alcaline rénale, chez l'animal hypophysectomisé, elle ramène à la normale la teneur enzymatique du rein qui était abaissée. Petronio et Pannella, 1960 (968) observent une élévation de la phosphatase alcaline après administration d'A.T.P. au Rat normal ou surrénalectomisé. Lunseth, 1960 (755) suit l'excrétion urinaire de la phosphatase alcaline après ischémie rénale. Selon Nose, 1960 (896) les activités phosphatasiques rénales et hépatiques sont semblables chez le Rat normal ou rachitique. Pour Shore et Shore, 1960 (1141) les rats recevant une nourriture à base de glucides et de vitamines présentent une plus grande résistance à l'intoxication au chlorure mercurique que ceux nourris aux choux, alors que le taux des activités phosphatasiques rénales est analogue. En 1961, Wacker et coll. (1300) étudient les variations de la phosphatase alcaline dans les reins de Rat en fonction de l'âge, celle-ci diminue de la naissance au 14^e jour. Les femelles ont un taux plus élevé que les mâles. Franklin, 1961-1962 (421, 422) note que l'activité phosphatasique acide rénale du Rat (10-14 jours) est élevée et décroît ensuite. Hale, 1961 (535) décrit une technique d'identification histo-auto-radiographique de la phosphatase alcaline rénale. Après intoxication au CCl₄, Deb et Chakravarty, 1962 (310) notent dans le rein une baisse de la phosphatase alcaline et une élévation de la phosphatase acide. Les mêmes phénomènes sont décelés en 1962 par Dubach et Recant (345) lors de la néphrose provoquée par un sérum anti-rein. Milicic, 1962 (834)

décède après avitaminose A, chez le Rat, une élévation de la phosphatase alcaline au niveau des tubes contournés du rein. Pinkstaff, Sandler et Bourne, 1962 (979) suivent l'évolution des phosphatases rénales avec l'âge chez le Rat. Pour Rucart et Payeur-Villeneuve, 1962 (1081) la parathyroïdectomie diminue l'activité phosphatasique alcaline rénale au niveau de la portion terminale du segment proximal du tube urinaire. L'extrait parathyroïdien n'a pas d'influence sur l'enzyme. Après ligature unilatérale de l'uretère chez le Rat, Czerny, 1963 (290) note une baisse des phosphatases alcaline et acide alors que la phosphatase alcaline s'élève dans le rein demeuré intact. Chez le Rat soumis à une diminution de nourriture (50 p. 100 du taux normal), Falzone et Barrows, 1963 (370) décèlent par voies biochimique et histochimique une augmentation de la phosphatase alcaline rénale. Llinas et Ponz, 1963 (737) montrent que la phosphatase alcaline du rein de Rat est inhibée *in vitro* par le chlorothiazide, l'hydrochlorothiazide et l'hydroflumethiazide. Vingt-quatre heures après irradiation du Rat aux R. X., McKelvey et Bourne, 1963 (764) notent une élévation de la phosphatase alcaline rénale. Adunts et Abramova, 1964 (6) montrent que la douleur est accompagnée d'une élévation durant 20 minutes de 2,2 à 2,6 fois la valeur initiale du taux de la phosphatase alcaline rénale. Chesanow, Salvi et Angeletti, 1964 (242) ne trouvent pas de différence entre mâle et femelle pour les enzymes rénales : phosphatases acide et alcaline, β -glucuronidase, glucose-6-phosphate-déshydrogénase. Ericsson et coll., 1964 (365) décrivent après étude au microscope électronique, la présence de phosphatase acide dans les cytosomes du rein de Rat. Griffin et Cox, 1964 (507) localisent la phosphatase alcaline rénale dans les microsomes. Chez le Rat, après ligature unilatérale de l'uretère, Kissane, 1964 (669) note une diminution de la phosphatase alcaline des portions tubulaires rectilignes et une légère élévation de la phosphatase acide. Maunsbach, 1964 (808), Miller et Palade, 1964 (835) isolent, dans le cortex du rein de Rat des granules de $1,5 \mu$ dont l'activité phosphatasique acide est 10 fois plus élevée que celle de l'homogénat dont ils dérivent. Melani, Ramponi, Guerriore et Baccari, 1964 (817) notent une élévation du taux de phosphatase alcaline rénale après 5 jours de régime carencé en phosphates. Chez les rats ayant reçu un sérum néphrotoxique, O'Brien et Chase, 1964 (898) décèlent une baisse de l'activité phosphatasique alcaline des glomérules. Après hypothermie du Rat durant 1 à 4 heures, Pignataro et coll., 1964 (978) ne notent pas de changement des activités phosphatasiques acide et alcaline rénales. Après injection intraveineuse de peroxydase de raifort au Rat, Strauss, 1964 (1182) note l'apparition de phagosomes riches en phosphatase acide, comme les lysosomes préexistants. En 1964, Shust (1143) note une diminution de l'activité enzymatique rénale de rats traités au nitrate d'uranyle.

— Chez le *Hamster* et le *Lapin*, Moskalewski et Ciesla, 1962 (849) décèlent une activité phosphatasique alcaline au niveau des tubes contournés proximaux. La phosphatase acide apparaît également dans les tubes contournés.

— Chez le *Cobaye*, Vinci, 1951 (1277) note une diminution de la phosphatase alcaline rénale au cours de lésions expérimentales par *b.coli*. Avezzù et coll., 1954 (58) observent une baisse de la phosphatase alcaline rénale après administration d'alloxane ou de cortisone alors que la phosphatase acide demeure inchangée. Pour Deb et Banerjee, 1957 (309), chez le Cobaye rendu scorbutique, la phosphatase alcaline diminue dans reins, testicules et ovaires, alors que la phosphatase acide s'élève dans le rein. Après administration orale de thiosulfate de sodium (1 mg par jour durant 6 jours)

Finocchio, 1961 (390) note une baisse de la phosphatase alcaline sérique, intestinale et rénale. Tapia, Freses et Mimbela, 1961 (1212) observent que l'E.D.T.A. élève l'intensité de la phosphatase alcaline rénale. Duggan et Noll, 1965 (347) étudiant les effecteurs de l'A.T.P.ase dans les fractions d'homogénat de cortex rénal, décèlent une forte activité phosphatasique alcaline dans les mitochondries et les microsomes.

— Chez le *Lapin*, après chocs au pentétrazol ou au courant électrique, Gherarducci, 1953 (462, 463) note une baisse de la phosphatase alcaline rénale. Après injections I.V. de 2-4 dinitrophénol, Willenbockel et Stave, 1957 (1337) décèlent une élévation puis une baisse de la phosphatase alcaline rénale. Adunts, 1962 (4) remarque que l'activité phosphatasique alcaline du rein de Lapin est plus thermostable que celle du rein de Rat. Après injection S.C. de chlorure de cadmium (9 mg. par kg) Foster et Camèron, 1963 (416) obtiennent un accroissement de l'activité phosphatasique acide des lysosomes des tubes contournés.

— Chez le *Chat*, Smith et Freeman, 1954 (1153) recherchent la localisation histologique de la phosphatase alcaline dans le tube rénal.

— Chez le *Chien*, Vogt, Wüthrich et Reubi, 1952 (1281), lors de glomérulonéphrites expérimentales de Masugi, observent une baisse de l'activité phosphatasique alcaline de la zone corticale. Berg et Levinson, 1952 (113) après intoxication par une dose léthale de toxine de *Clostridium perfringens*, notent histologiquement une chute de la phosphatase alcaline rénale. Allegra, Niutta et Pastore, 1954 (20) dosent les phosphatases dans le diabète phloridzinique chez le Chien. Après néphrite au nitrate d'uranyle, Schulze, Winne et Zurmöhle, 1955 (1117) notent d'importantes variations sériques de la phosphatase alcaline. Les obstructions vasculaires rénales effectuées par Verrili, Vièk et Uhlman, 1961 (1267) entraînent une élévation de la phosphatase alcaline sérique. Freiman, Goldman et Kaplan, 1962 (427) notent les effets inhibiteurs de nombreux anions sur la phosphatase alcaline rénale. Selon Nakamoto, 1962 (869) la glycogénolyse serait accompagnée d'une diminution de la phosphatase alcaline rénale. Après traumatisme, Pakdaman et coll., 1962 (928) ne notent pas de grands changements des activités phosphatasiques rénales. Dans l'hydronéphrose aigue, provoquée par ligature distale de l'uretère, Zinner et Ehrlich, 1963 (1378) observent une chute de la phosphatase rénale et sérique.

— Chez le *Porc*, Binkley, Alexander, Bell et Lea, 1957 (139), obtiennent un concentrat de phosphatase alcaline rénale, purifié 7.000 fois ; Mathies, 1958 (801) atteint pour cette enzyme une purification de 10.000 fois. Il en est de même pour Shales et Arai, 1959 (1133). En 1961, Razzell (1013) purifie la phosphatase rénale qui hydrolyse le p-nitrophénylthymidine-5-phosphate. Chez l'embryon de Porc, Konopacka, 1963 (683) remarque que l'activité phosphatasique alcaline de la corde néphrogénique du mésonéphros demeure constante jusqu'à la régression de cet organe.

— Chez le *Bœuf*, Courtois et Anagnostopoulos, 1951 (281) purifient la phosphatase alcaline rénale et montrent que la vitamine B₁₂ réactive l'enzyme dialysée et renforce l'activation des sels de magnésium.

— Chez le *Singe* rhesus, Kovacs, 1956 (687) en utilisant des cultures de tissus rénaux, note que l'activité phosphatasique acide est plus faible que l'activité phosphatasique alcaline. Deig et Gebhardt, 1963 (314) ne notent pas de changement de l'activité phosphatasique alcaline des cultures de tissu rénal infectées par les polio virus. Fortelius, 1963 (412) décèle une baisse de la phosphatase acide dans les cultures de tissu rénal infecté par

les virus écho 9, adeno 7, et vaccine. Beeuwkes, 1964 (105) trouve que les différences dans les teneurs en phosphatases acide et alcaline entre les cultures de tissus de cellules de reins de Singes normaux, et infectés par des virus (poliomyélitique, Echo, Cosackie, etc...) sont trop faibles pour avoir une valeur diagnostique.

— Chez l'*Homme*, Rossi, Pescetto et Reale, 1953 (1064), étudient les phosphatases acide et alcaline au cours du développement des premiers stades du méso — et du métanéphros. « L'activité et la localisation des deux ferments sont très différentes l'une de l'autre : la phosphatase alcaline semble jouer un rôle important pendant l'histogenèse ; ensuite ce ferment ne se rencontre plus qu'aux mêmes points où on le trouve aussi chez l'adulte. C'est pourquoi les auteurs estiment que le rôle de ce ferment est différent pendant le développement du rein de celui qu'il assume chez l'adulte. La phosphatase acide est localisée dans le rein en voie de développement et dans le rein adulte exclusivement aux mêmes points. Elle ne disparaît pas comme la phosphatase alcaline ». Pollak, Bonting, Muehrcke et Kark, 1958, 1960 (985, 986), puis Mattenheimer, Pollak, Muehrcke et Kark, 1961 (807) rappelant le rôle de la phosphatase alcaline dans la réabsorption tubulaire du glucose, observent une baisse de l'enzyme dans le syndrome de Fanconi (hyperphosphaturie, hyperglucosurie, hyperamino-acidurie rénale familiale) en rapport avec l'effet spécifique de la maladie. Opérant sur biopsies ou sur reins de cadavres, Bonting, Tsoodle, De Bruin et Mayron, 1960 (160) localisent avec le paranitrophényl phosphate pour substrat, la phosphatase alcaline au niveau des tubes contournés proximaux et la phosphatase acide dans toutes les portions du tubule. Amador et coll., 1963 (27, 28) notent une élévation de la phosphatase alcaline urinaire dans les adénocarcinomes du rein et les maladies du parenchyme rénal. A l'aide de l'électrophorèse sur gel d'amidon, Boyer, 1963 (164) étudie la phosphatase alcaline du rein humain. Ecobichon et Kalow, 1964 (351) décrivent les propriétés et la classification des estérases rénales humaines : cholinesthérase, lipases, phosphatases, etc...

Après avoir dosé les phosphatases acide et alcaline sériques dans les néphropathies, Gaca, 1964 (437) note une élévation de la phosphatase alcaline, mais ne peut établir de relation avec l'étiologie des lithiases.

5-Nucléotidase ou A.M.P.ase (3.1.3.5.)

— Chez la *Vipère*, Bastide, Laumin et Dastugue, 1967 (93) signalent la présence d'A.M.P.ase rénale.

— Chez la *Lamproie*, et d'autres poissons d'eau douce, Makarewicz et Zydowo, 1962 (779), Makarewicz, 1963 (778) ont décelé la présence de 5-nucléotidase rénale.

— Chez la *Souris*, dans ce Laboratoire, il avait déjà été noté (18) une certaine stabilité de l'A.M.P.ase rénale après intoxication au tétrachlorure de carbone et une baisse de l'activité enzymatique après intoxication au nitrate d'uranyle.

— Chez le *Rat*, l'A.M.P.ase a été décelée en 1954 par Goebel et Fuchtlér (478) dans la néphrose déclenchée par un sérum néphrotoxique, Fischer et Gruhn, 1957 (393) n'observent pas de modifications histochimiques de la 5-nucléotidase. Purzycka, 1962 (996) note la présence de cette enzyme au niveau des mitochondries rénales. En 1960, Pasqualino et Bourne (945), puis en 1963 Czerny (290), décèlent histologiquement une baisse de la 5-nucléotidase dans les néphroses graves consécutives à la ligature de l'ure-

tère. Toujours par voie histochimique, au cours de l'hypertension due à l'irradiation aux R.X., McKelvey et Bourne, 1963 (764) observent une élévation de la 5-nucléotidase rénale. En 1965, Wachstein et Bradshaw (1291) localisent histochimiquement l'A.M.P. ase dans les reins de Rat, de Cobaye et de Lapin. Les variations de l'A.M.P. ase sont suivies par McManus et Lupton, 1953 (766), Deimling, 1964 (316), Jontek et coll., 1964 (635), De Witt Baines, 1965 (1341), Schwartz et coll., 1966 (1121).

— Chez le *Porc*, Kellerman, 1959 (658), puis Davis, 1965 (301) isolent la 5-nucléotidase des mitochondries du rein. Dans une étude sur quelques enzymes des cellules du rein de *Singe* cultivées *in vitro*, Kovacs, 1956 (687) signale la présence de 5-nucléotidase.

— Chez l'*Homme*, Ivermark, 1959 (623) ne décèle pas d'activité 5-nucléotidase dans les tubes contournés proximaux du métanéphros fœtal et pense que la répartition enzymatique diffère de celle du rein adulte.

Glucose-6-phosphatase (3.1.3.9.)

La glucose-6-phosphatase (G.6.P. ase) hydrolyse le glucose-6-phosphate (G.6.P.) en glucose et en phosphate. Cette enzyme a été isolée dans le foie de Rat par Swanson 1950 (1199) qui en montra l'étroite spécificité. D'après Coquoin-Carnot et Roux, 1960-1964 (273, 274), Dawskin, 1961 (306), Wachstein et Bradshaw, 1965 (1291), la G.6.P. ase apparaît dans le rein de Rat et de Lapin vers le 17^e jour de la vie fœtale et sa teneur s'élève jusqu'à deux semaines après la naissance, puis demeure stable. L'enzyme du rein de Rat est semblable à celle du foie, Weber, 1961 (1312), Mustakallio et coll., 1960 (856), Fischer et Gruhn, 1957 (393), Lohr, 1957 (739), Deane et coll., 1960 (308), Razzell, 1961 (1012). Dans le rein de Rat, la G.6.P. ase s'élève après hypertension, Rahman et coll., 1961 (1005) de même après diabète alloxanique et demeure inchangée après hypophysectomie, Harper, 1959 (545, 546). Elle diminue après intoxication au tétrachlorure de carbone, Deb et Chakravarty, 1962 (310), Fossa et coll., 1961 et 1962 (413, 414, 415) notent une inhibition de la G.6.P. ase du cortex de rein de Rat par les glucides (glucose, glucurone, glucuronolactone, méthylglucoside, glucosamine et dérivés). L'enzyme décelée dans le néphron à l'ultramicroscope par Pollak et coll., 1962 (987) est localisée dans le rein de Rat au siège de la réabsorption de glucose diminuant du cortex à la médulla, Waldman et Burch, 1963 (1302). Elle s'élève dans l'hypokaliémie expérimentale Nagano et coll., 1963 (867). Etudiant les propriétés de la G.6.P. ase du rein de Rat, Freedland et coll., 1962, 1964 (425, 426) montrent qu'une préincubation à pH 5 diminue l'activité G.6.P.ase qui s'élève après administration de corticoïdes, de thyroxine, de fructose, de protéines et diminue après hypophysectomie. D'après Melani et coll., 1962 (816) dans le rein de Rat, la G.6.P. ase augmente également après régime carencé en phosphate. Chez cet animal, l'enzyme a été obtenue par fractionnement d'homogénats rénaux par Rowsell et Turner, 1963 (1070). Selon McKelvey et Bourne, 1963 (764) elle diminue dans le rein de Rat après exposition aux rayons X. L'enzyme est recherchée dans le rein par Karnovsky et coll., 1961 (645), Deimling, 1964 (316), Stetten, 1964 (1173). Dugan et Noll, 1965 (347) décèlent la présence de l'enzyme dans le rein de Cobaye. Chiquoine, 1955 (248) retrouve la présence de cette enzyme dans le rein de *Souris*.

— Chez le *Triton*, *Triturus Cristatus*, Peyrot, 1960 (971), Ferreri et Peyrot, 1962 (386, 387) recherchent histochimiquement et biochimiquement la G.6.P. ase rénale dans les conditions normales et expérimentales (traite-

ment au thiouracyle, gonadectomie). Pour Pakdaman et coll., 1962 (928) il y a modification de la G.6.P. ase de l'épithélium tubulaire rénal chez le *Chien* traumatisé, alors que Pausescu et coll., 1965 (949) ne notent aucun changement. En culture de tissus, Deig et Gebhardt, 1963 (314) étudient l'activité G.6.P.asique de cellules de reins de Singes normaux ou infectés au virus poliomyélitique. La G.6.P. ase rénale a été décelée dans le cortex rénal de l'*Enfant* par Harris et Olmo, 1954 (547), dans les tubes contournés proximaux du rein fœtal humain par Ivemark, 1959 (623), puis par Yaffé et coll., 1960 (1353) chez les malades atteints d'acidose rénale. Bien que sa localisation corticale soit semblable, Bonting et coll., 1960 (160) notent une teneur en G.6.P. ase rénale plus grande chez le *Rat* que chez l'*Homme*. Ockerman, 1964 (899) examine la distribution de la G.6.P. ase chez l'*Homme*.

3.1.4. HYDROLASES D'ESTERS DIPHOSPHORIQUES

Desoxyribonucléases (D.N. ases) (3.1.4.5.)

— Chez la *Souris*, Kurnick et Kern, 1962 (698) constatent que les D.N. ases rénales acide et alcaline croissent progressivement avec l'âge.

— Chez le *Rat*, Franklin, 1962 (422) note un accroissement de l'activité D.N. asique rénale avec l'âge. Stoklosa, 1963 (1177), suit l'activité D.N. asique rénale après oscillations mécaniques de l'animal.

— Chez le *Singe*, Kovacs, 1956 (687) décèle une activité D.N. asique rénale.

3.1.6. HYDROLASES D'ESTERS SULFURIQUES

Arylsulfatase (3.1.6.1.)

Les arylsulfatases sont des hydrolases qui provoquent l'hydrolyse des esters sulfuriques de dérivés phénoliques. Deane, Barnett et Seligman en 1960 (308) détectent cette enzyme dans les reins d'animaux supérieurs. Pulkkinen en 1961 (995) étudie l'effet des oestrogènes sur le contenu arylsulfatasique rénal.

— Chez le *Rat*, Kodama en 1961 (679) constate une baisse de l'activité enzymatique phénol-sulfatasique dans les reins de mâles hypophysectomisés, thyro-parathyroïdectomisés, surrénalectomisés, ou exposés au froid. Chez des rats déficients en vitamine E, l'activité enzymatique spécifique augmente après une diminution initiale. Franklin en 1962 (422) étudie l'influence de l'âge sur l'activité arylsulfatasique B des reins de rats femelles. Les deux sulfatases libres et totales sont un peu plus faibles chez les animaux plus âgés. Hopsu, Arstila et Glenner en 1965 (599) démontrent la présence d'activité arylsulfatasique dans les lysosomes des cellules épithéliales de reins de rats par une méthode histochimique en microscopie électronique. Schwartz et coll. en 1966 (1121) étudient les effets néphrotoxiques de l'E.D. T.A. sur l'arylsulfatase rénale. Tronche, 1957 (1233) décèle des traces de salicylsulfatase dans les reins de *Porc*, *Lapin* et *Veau*. Il n'en trouve pas dans le rein de *Cobaye*. Mehl et Jatzekewitz en 1964 (813) isolent une sulfatase de mitochondries de rein de *Porc*.

3.2. HYDROLASES AGISSANT SUR LES COMPOSES GLYCOSYLIQUES

3.2.1. HYDROLASES DES GLYCOSIDES

Amylases α et β (3.2.1.1.) et (3.2.1.2.)

Les amylases sont susceptibles de provoquer par voie hydrolytique la dégradation de l'amidon et ses constituants : amylose et amylopectine. En

1956 (76), Barclay et Singh montrent que le glomérule isolé de rein de Rat ne contient pas d'amyrase. En 1964 (1189) Sugiura et coll. étudient l'action de médicaments anti-tuberculeux sur les amylases rénales α et β . L'activité enzymatique de celles-ci se trouve inhibée, l'amyrase β étant la plus sensible à l'action des inhibiteurs.

Dextranase (3.2.1.11.)

L'emploi de dextran en tant que substitut du plasma a conduit à la recherche d'enzymes capables de dégrader ce polysaccharide. Les travaux de Rozenfel'd et coll., 1956-1957 (1075, 1076, 1077) ont permis la détection d'une activité dextranasique chez le Rat, le Lapin, le Chien et le Bœuf. Les tissus peuvent être classés par ordre d'activité dextranasique décroissante : rate, foie, rein, poumon, cerveau, muscle. Selon Lukomskaya et Rozenfel'd, 1958 (754) les préparations rénales et hépatiques conservées plusieurs mois à pH 4,8 au réfrigérateur, gardent leur activité dextranasique. En 1963, Ammon (32), et Saenko (1090) mettent en évidence la dextranase dans le tissu rénal humain.

Lysozyme, Muraminidase (3.2.1.17.)

Le lysozyme est une des enzymes dont la structure est la mieux connue. Cette enzyme paraît être une osaminidase et probablement une muraminidase. Elle agirait sur les polysaccharides bactériens.

— Chez la *Souris*, en 1962, Cappucino, Reilly et Winston (210), Perri, Faulk, Mellors et Stock, 1962 (959), notent une augmentation de l'activité lysozymique rénale, sur des animaux porteurs de tumeurs. En 1964, Cappucino, Winston et Perri (211) notent une élévation de l'activité du lysozyme rénal chez des souris normales traitées au B.C.G. ou aux endotoxines bactériennes. Suu, Congdon et Kretchmar en 1964 (1192) étudient l'augmentation enzymatique rénale chez des souris mâles après irradiations aux R. X.

— Chez le *Rat*, Litwack en 1958 (734) note que « l'extrait thyroïdien » inhibe *in vivo* le lysozyme rénal, une semblable inhibition a lieu après thyroïdectomie. Litwack en 1958 (735) étudie par chromatographie le lysozyme. Suu, Congdon et Kretchmar en 1963 (1192) notent une augmentation de l'activité lysozymique dans les reins de Rat après irradiation de l'animal. Kretchmar et Comas en 1964 (690) pensent qu'il existe une corrélation entre l'augmentation de l'activité du lysozyme rénal chez des rats porteurs de tumeur et l'activité hématopoïétique. Perri, Faulk et Money en 1964 (960) ne notent pas de changement dans l'activité du lysozyme rénal chez des rats et des souris normaux après injection de thiouracyle. Ces auteurs pensent que la glande thyroïde n'influence pas l'activité de l'enzyme. Perri, Faulk, Shapiro et Money, en 1964 (961) démontrent que les injections de blanc d'œuf à des Rats et des Cobayes font accumuler l'enzyme dans le rein et, celle-ci est éliminée par l'urine. En 1958, Hamamoto (537) recherche les variations de l'activité du lysozyme dans le rein de *Lapin* et de *Cobaye* dans le choc anaphylactique.

— Chez le *Chien*, en 1955 (632) Jollès purifie, par chromatographie, les lysozymes rénaux. En 1956, Jollès et Fromageot (633) étudient les lysozymes de rein et de rate de chiens, ils trouvent que ces lysozymes diffèrent nettement les uns des autres.

Chez l'Homme, Litwack et coll., en 1959 (736) étudient le lysozyme rénal. En 1963 (958) Perri et Faulk recherchent le taux de lysozyme dans les reins de malades cancéreux.

Glucosidases (3.2.1.20.) et (3.2.1.21.)

Lukomskaya, 1964 (753) a isolé des α -diglucosidases des reins de Lapin et de Porc.

Goslar et coll., 1964 (496) étudient le comportement de la β -glucosidase rénale dans diverses conditions expérimentales.

Galactosidases (3.2.1.22.) et (3.2.1.23.)

Debris, Courtois et Petek, 1962 (312) trouvent une α -galactosidase de pH optimum 5,2 dans les reins de huit espèces de mammifères Lapin, Chat, Chevreuil, Mouton, Bœuf, Cheval, Marcassin et Porc.

Dans une étude histochimique, Cohen, Tsou, Rutenburg et Seligman, 1952 (258) présentent le rein de Rat comme une source importante de β -galactosidase de pH optimum 5. En 1959, Conchie et coll. (265, 266) signalent la présence de β -galactosidase dans le rein de Rat. Tyler, Williams et coll., 1964 (1242) étudient la β -galactosidase du rein de Chien. Furth et Robinson, 1965 (436) testent les β -galactosidases du rein de Rat sur de nombreux substrats. Pearson en 1963 (952) fait une étude comparative d'une nouvelle série de composés indoliques pour localiser la β -galactosidase.

Osaminidases (3.2.1.29.)

Une β -N-acétylglucosaminidase a été signalée par Conchie, Findlay et Lewy, 1959 (265) dans le rein de Rat. Tyler, Williams, Kountz et coll., 1964 (1242) testent la β -glucosaminidase du rein de Chien.

β -glucuronidase (3.2.1.31.)

La β -glucuronidase est une hydrolase qui peut scinder les glucuroconjugués naturels ou synthétiques. Cette enzyme présente une large répartition dans le règne végétal et dans le règne animal, dans le rein en particulier, Fishman, 1950 (400), De Duve et coll., 1955 (349), Chambon, 1959 (229), Deane et coll., 1960 (308), Coupland, 1962 (279), Black, 1962 (141). Arvy, 1963 (44). Dès 1914, Sera (1128) montre que le rein de bovidé peut provoquer l'hydrolyse des esters de l'acide glucuronique. A la suite de ses travaux sur le même organe, Masamune, 1934 (798) prénomme l'enzyme : glucuronidase.

Dans sa revue consacrée aux β -glucuronidases, Arvy, 1957 (41) rappelle que la répartition de ces enzymes est très voisine de celle des estérases banales. On les rencontre dans le rein des mollusques (*Helix pomatia*), chez les batraciens (*Triton*), chez les mammifères (Souris, Rat, Lapin, Homme). L'activité enzymatique est la plus forte dans la portion proximale des tubes contournés et dans la branche ascendante de l'anse de Henlé.

— Chez la Vipère, Laumin, Rigal, Bastide et Dastugue en 1966, (713) signalent la présence de β -glucuronidase dans le rein.

— Chez la Souris, Morrow et coll., 1949, 1950 (847, 848), montrent que certaines lignées pures présentent de faibles teneurs en β -glucuronidase en particulier au niveau du foie, de la rate, de la mamelle et du rein. Campbell, 1949 (205) précise la localisation de l'enzyme dans les cellules des tubes contournés. La glucuronidase rénale est plus élevée chez le mâle

qué chez la femelle ; elle diminue chez le mâle castré. L'auteur se basant sur l'hydrolyse du glucuronide de 8-hydroxyquinoléine, affirme que l'enzyme présente une localisation mitochondriale ce qui n'a pas été confirmé par la suite. Etudiant l'influence de la testostérone sur l'incorporation du glyco-colle marqué ^{14}C dans la β -glucuronidase du rein de Souris, Pettengill et Fishman, 1962 (969) montrent que l'élévation de l'activité β -glucuronidasique est due à la synthèse d'une nouvelle protéine enzymatique. En 1963, Plaut et Fishman (383) publient une étude cyto-biochimique sur l'élévation de la β -glucuronidase rénale de Souris après administration d'androgènes ; cette élévation de l'activité enzymatique se rencontre au niveau des particules cytoplasmiques. En 1964, Varma, Brodie, Kwass, Hayano et Dorfman (1262) obtiennent, avec des coupes de reins de Souris normales ou traitées à la testostérone, une élévation de l'activité β -glucuronidasique après incubation *in vitro*, à $+ 37^\circ \text{C}$., sous azote. Chez la Souris, Riotton et Fishman, 1953 (1039) notent que le propionate de testostérone entraîne une élévation du taux de β -glucuronidase excrété dans l'urine et un accroissement simultané de l'activité β -glucuronidasique du tubule rénal. Chez le même animal, Fishman, Artenstein et Green, 1955 (401) examinant la réponse de la β -glucuronidase rénale aux androgènes obtiennent une très forte élévation de l'enzyme avec plusieurs dérivés de corticoïdes et du prégnane, tandis que les oestrogènes et la progestérone sont sans effet. Fishman, Benjamin et Green, 1956 (402) notent une stimulation de l'activité β -glucuronidasique rénale de la Souris après injection de gonadostimulines hypophysaires. Chez des Souris mâles de souche C 3 H, Hamer, 1958 (538) observe une variation des taux de β -glucuronidase hépatique et rénale et une élévation sous l'influence des hydrocarbures polycycliques.

Recherchant la localisation de la β -glucuronidase dans les cellules normales et cancéreuses de Souris, Conchie et Levvy, 1959 (267) remarquent que la plus grande partie de l'enzyme est trouvée libre dans le cytoplasme. En 1962, Pettengill et Fishman (970) préparent et purifient la β -glucuronidase du foie, du rein et de l'urine de Souris.

En 1965, Dorsay, Robinson et Fishman (337) étudient l'activité β -glucuronidasique du rein de Souris présentant des anomalies.

Hunter, Oddis et Leatham en 1965 (610) mesurent la durée de l'action d'un stéroïde dans le rein de Souris par l'augmentation en β -glucuronidase laquelle indique l'effet anabolique de la protéine.

— Chez le Rat, Zini, 1953 (1377) montre que la néphrectomie unilatérale est accompagnée d'une hypertrophie du rein restant et d'une élévation de sa teneur en β -glucuronidase. Chez cet animal, Strauss, 1956 (1181) localise plusieurs activités enzymatiques dans les cellules du cortex rénal ; l'activité β -glucuronidasique de certaines fractions sous-mitochondriales (particules de 1 à 5μ ; $0,5$ à $1,5 \mu$; $0,1$ à $1,0 \mu$) est 10 à 15 fois plus active que celle de l'homogénat total. Shore et Shore, 1960 (1141) après avoir nourri des rats sauvages avec un régime à base de saccharose et de vitamines, obtiennent une plus grande tolérance à l'injection I.V. de 3 mg de chlorure mercurique, mais ne notent pas de variations sensibles de la β -glucuronidase rénale. Dans les homogénats de 4 fractions de rein de Rat, Mustakallio, Pitkanen et Nikkila, 1960 (856) trouvent une baisse constante de l'activité β -glucuronidasique, de la médulla interne vers le cortex externe.

— Chez le *Rat* Wistar albinos, Billiteri et Caldarera, 1961 (128) notent une élévation de l'activité β -glucuronidasique rénale après hypertrophie compensatrice consécutive à la néphrectomie unilatérale. Enfin, Miettinen et Leskinen, 1963 (829) décèlent chez le Rat une élévation de la β -glucuronidase rénale après jeûne (293 Unités Fishman par 100 mg, contre 251 U.F.).

Chesanow, Salvi et Angeletti, en 1964 (242) étudient l'activité β -glucuronidasique dans les homogénats de rein de Rat après traitement aux androgènes. La distribution de l'enzyme est la même chez les mâles et les femelles.

Hadd et coll. en 1964 (529) étudient la réponse de la préparation et de la β -glucuronidase rénale au glucuronide de testostérone. Hoch - Ligeti, Lobl et Arvin en 1964 (586) étudient l'effet des dérivés de la nitrosamine sur la concentration de la β -glucuronidase rénale chez le Rat pendant la production de tumeur.

— Chez le *Hamster*, Manning en 1964 (786) étudie les effets du diéthylstilbestrol sur l'activité de la β -glucuronidase rénale.

— Chez le *Cobaye*, en 1952, 1954 et 1956, Panattoni (933, 934, 936) donne une étude qualitative et quantitative de la β -glucuronidase rénale. L'enzyme diminue au cours de la gestation, elle n'apparaît chez le fœtus que vers le 32^e jour et se rencontre dans les tubes contournés et le parenchyme rénal. Chez le Cobaye encore, Stevenson et Dutton, 1962 (1174), avec les homogénats de foie, de rein et de muqueuse intestinale, notent une inhibition de l'hydrolyse du glucuronide d'o-amino-phénol par la saccharo-1-4-lactone.

— Chez le *Lapin*, Becker et Friedenwald, 1950 (102) classent les organes selon leur richesse décroissante en β -glucuronidase : foie, corps ciliaire, poumon, rein, glande lacrymale. Chez cet animal, Pasetto, 1953, 1954 (942) note une élévation de l'activité β -glucuronidasique rénale après injection de vitamine B₁₂ ou d'extrait de lobe antérieur d'hypophyse.

— Chez le *Chien*, Tyler et coll. en 1964 (1242) mesurent l'activité β -glucuronidasique dans les homogénats de reins normaux, auto-transplantés, homotransplantés et chez des animaux soumis pendant une heure à une ischémie, 24 heures après ils constatent une baisse de l'activité enzymatique, celle-ci revient à la normale entre 72 heures et 5 jours chez les survivants.

— Chez l'*Homme*, Pico et Marinucci, 1957 (976) ne notent pas de différences notables dans l'activité β -glucuronidasique urinaire au cours de nombreuses néphropathies à l'exception de la tuberculose rénale où l'enzyme se révèle à un taux plus élevé que la normale. Goldburg, Pineda, Banks et Rutenburg, 1959 (479) arrivent aux mêmes conclusions et ne notent pas de corrélations précises entre l'activité β -glucuronidasique du sérum et l'activité enzymatique urinaire chez de nombreux malades. En 1959, Conchie, Findlay et Lewy (265, 266) recherchant la localisation des glucosidases chez des mammifères, trouvent une activité β -glucuronidasique dans le rein humain (1790 μ g de P.P.G. hydrolysé par g de tissu et par heure).

Hyaluronidases (3.2.1.35.) et (3.2.1.36.)

Les hyaluronidases réalisent la dépolymérisation de l'acide hyaluronique. Le rôle de ces enzymes dans la fonction rénale a été étudié par de nombreux auteurs : Klaus, 1954 (671), Ginetzinski, 1958 (469), Ivanova,

1958 (622). En 1962, Chizh (250) dose l'hyaluronidase sérique. Celle-ci augmente chez des sujets présentant des néphrites aiguës et des œdèmes. Après traitement hormonal aux corticoïdes la teneur enzymatique revient à la normale. Enfin, Bollet, Bonner et Nance en 1963 (151) ont étudié la présence de l'hyaluronidase rénale chez le Rat, le Cobaye et chez l'Homme.

3.2.2. HYDROLASES DES COMPOSES N-GLYCOSYLIQUES

N.A.D. Nucléotidase (N.A.D. ase ou D.P.N. ase) (3.2.2.5.)

La N.A.D. ase est capable de cliver la liaison glucosidique entre la nicotinamide et l'adénosine-diphosphate-ribose. Chaudhuri, Suter, Shah et Martin, 1963 (237) signalent les variations de cette enzyme dans les reins de Cobaye infectés par le bacille tuberculeux. Waravdekar et Griffin, 1964 (1308) étudient la répartition de l'enzyme dans les tissus de Souris porteuses de tumeurs ; la N.A.D. ase rénale s'élève dès le 12^e ou 15^e jour après implantation de la tumeur.

3.3. HYDROLASES AGISSANT SUR LES LIAISONS ETHERS

Phényléthérase

En 1948, Huggins et coll. (608) décrivent une phényléthérase, dans les homogénats de foie de Rats et dans les reins, qui hydrolyse les substrats comme les éthers méthyliques et éthyliques de p-nitrophénol.

3.4. HYDROLASES DES LIAISONS PEPTIDIQUES

3.4.1. HYDROLASES D'AMINO - ACYL - PEPTIDES

Leucine amino-peptidase (L.A.P.) (3.4.1.1.)

La leucine-aminopeptidase est une enzyme protéolytique très largement répandue et plus particulièrement très active dans le foie, le pancréas, les reins et l'intestin grêle, Webster et Zieve, 1962 (1314). Elle se rencontre dans toutes les zones du rein, Black, 1962 (141).

— Chez la *Vipère*, Bastide, Rigal et Dastugue, 1966 (95) signalent la présence de L.A.P. dans le rein.

— Chez le *Porc*, en 1955 Spackman, Smith et Brown (1160) puis Bell en 1959 (108) purifient 1600 fois la L.A.P. du rein à l'aide de fractionnement au sulfate d'ammonium et à l'acétone ainsi que par électrophorèse et ultracentrifugation. Des préparations analogues sont obtenues par Von Braum et coll. en 1961 (168), Campbell 1963 et coll. (207). Matheson, Bjerre et Hanes, 1963 (800) purifient la L.A.P. de rein de Porc par chromatographie sur DEAE-cellulose et sur gel Sephadex.

Les modalités d'action de la L.A.P. rénale ont été recherchées par Nicot et Bricas, 1963 (889). Bryce et Rabin, 1964 (185), étudient la cinétique de la L.A.P. du rein de Porc qui est inhibée par le glycérol et le butanol. Bricas et Dezelee, 1965 (173), recherchent l'activité L.A.P. du rein de Porc sur quelques nouveaux substrats.

- Chez la *Souris* ayant reçu une irradiation de 450 Roentgen sur la totalité du corps, Braun et coll., 1963 (170) remarquent, dès le 2^e jour suivant l'irradiation, une baisse de la L.A.P. dans tous les organes.

Dans les reins de Souris présentant un carcinome d'Erlich, Patterson et coll., 1963 (947) notent une différence d'activité entre l'hydrolyse de la leucinamide et de la leucyl- β -naphtylamide ; ils attribuent cela à la présence d'enzymes différentes.

— Chez le Rat, Nachlas et coll., 1957 (862) remarquent une forte activité L.A.P. en particulier au niveau des tubules proximaux. Eisalo et Talanti en 1961 (356) constatent une disparition de l'activité enzymatique rénale chez le Rat recevant journellement de la phénacétine et du N-acétyl p. aminophénol pendant un mois.

Dans le rein foetal de Rat, Hopsu, Ruponen et Talanti, 1961 (602) décèlent une activité L.A.P. dans les portions juxta-médullaires. Cette activité s'accroît dès la naissance, dans les premiers jours après la délivrance et elle atteint chez l'adulte une plus grande valeur dans ces zones que dans les régions corticales. Après la naissance Hopsu et Ruponen, 1962 (601) notent une élévation de 80 p. 100 de la L.A.P. en un mois. Cette activité semble liée au rôle fonctionnel du rein et non à sa croissance. Pour Franz, Franz et Kluthe, 1962 (423) la L.A.P. rénale n'est pas modifiée au cours de la néphrite de Massugi. Balestra et Pattono, 1964 (71) notent un certain parallélisme entre les variations de la L.A.P. dans le rein et dans le foie.

Dieckhoff et coll. en 1964 (323) constatent une élévation de l'activité enzymatique rénale chez le Lapin ayant une néphrite expérimentale au sérum d'Oie.

— Chez le Bœuf, d'après Sabina et Young, 1959 (1089) le virus de la rhinotrachéite accroît l'activité L.A.P. des cultures de tissu rénal.

— Chez le Singe, dans les cultures de tissu rénal infectées par les virus, Beeuwkes, 1964 (105) note des variations des activités enzymatiques (leucine amino-peptidase par exemple) mais elles ne sont pas assez significatives pour permettre un diagnostic.

— Chez l'Homme, Scheller et Bergmann, 1963 (1106) remarquent l'activité L.A.P. des cellules de la lumière des tubes proximaux. Ils attribuent l'activité L.A.P. urinaire aux lésions de ces cellules. Chez tous les patients examinés la L.A.P. sérique est indépendante de l'enzyme urinaire. Ecobichon et Kalow, 1964 (351) étudient électrophorétiquement la L.A.P. rénale et Coupland, 1962 (279) rappelle sa présence dans les différentes zones du rein.

γ -glutamyl transpeptidase (3.4.1.2.)

La γ -glutamyl-transpeptidase est observée par Revel et Ball, 1959 (1029) dans le rein de Rat, par Glenner et Folk, 1961 (473) dans le rein de Cobaye, Szewczuk, 1963 (1201) dans le rein de Bœuf, par Leibach, 1965 (720), Orłowski et Meister, 1965 (915), Campbell, Lin et coll., 1966 (208) dans le rein de Porc.

Prolyl-peptide-hydrolase (3.4.1.4.)

En 1964, Wakabayashi (1301) décrit, avec le prolyl- β -naphtylamide pour substrat, une technique d'étude photolorimétrique de cette enzyme, rencontrée dans les homogénats de rein de rats.

Panveliwalla et Moes en 1966 (937) étudient l'activité aminoacyl- β naphthylamide hydrolase dans des extraits de rein humain.

3.4.3. HYDROLASES DES DIPEPTIDES

Carnosinase (3.4.3.3.)

La carnosine est hydrolysée par une dipeptidase, la carnosinase, présente dans le rein de Porc. En 1960, Rosenberg (1060) a effectué la purification et l'étude de cette enzyme. Smith en 1964 (1152) ne trouve pas de changement dans la valeur de la carnosinase rénale du Lapin normal ou présentant une déficience en vitamine E.

Cystéinyglycinase (3.4.3.5.)

La cystéinyglycine peut être scindée par la cystéinyglycinase que Semenza, 1956 (1126, 1127) a étudiée dans le rein de Porc.

Prolidase (3.4.3.7.)

La prolidase attaque la liaison entre l'azote iminé de la proline et un carboxyle adjacent. Davis et Smith (304) en 1957, mettent en évidence la *prolidase* provenant du rein de Porc, c'est une imidopeptidase possédant une spécificité certaine sur l'hydrolyse des dipeptides.

3.4.4. HYDROLASES DES PEPTIDYL-PEPTIDES

Les enzymes protéolytiques scindent la liaison peptidique unissant entre eux les acides aminés (3.4.1.1.) (3.4.4.25.).

1) *Activités protéolytique globale, fibrinolytique, endopeptidases (protéinases)*

L'activité protéolytique rénale a été recherchée en 1955 par Weimar (1318) lors du choc peptonique chez la Grenouille, puis par Regozkin, 1959 (1052). En 1959, Hanson, Blech, Hermann et Kleine (542) mesurent l'activité protéinasique de fractions cellulaires de rein de Rat obtenues par centrifugation différentielle d'homogénats. En 1963 Buluk et Malofiejew (132) préparent un activateur de la fibrinolyse à partir de tissu rénal *in vitro*.

En 1966 Dingle, Sharman et Moore (328) constatent que l'activité protéolytique rénale de femelles de Rat n'est pas affectée par une carence en vitamine A.

Hayakawa, Ito, Mikami et Kudo (554) en 1963 étudient les activités protéinasiques de la *catheptase*, de l'*éreptase* et de la *tryptase* dans le rein humain autopsié et trouvent des taux relativement bas dans les cas de cancers.

Les cathepsines ou catheptases sont des enzymes qui existent dans de nombreux tissus et qui sont libérées par autolyse après la mort. Ces enzymes ont été mises en évidence dans le rein de Rat par Barclay et Singh, 1956 (76) au niveau du glomérule ; par Strauss, 1956 (1181) dans l'homogénat total de rein et les fractions mitochondriales par Benz et Lehmann, 1959 (111) qui notent leur élévation dans les sarcomes de Walker, par Shore et Shore, 1960 (1141).

Ces auteurs montrent que le système enzymatique des reins de rats soumis à un régime riche en vitamine A et saccharose est mieux préservé d'une intoxication au chlorure mercurique que celui de reins de rats ayant eu un régime normal à base de choux. Caravaglies, en 1961 (212) trouve une baisse de la cathepsine dans la nécrose rénale expérimentale due à l'ischémie provoquée par ligature des vaisseaux biliaires chez des rats.

L'activité enzymatique est également abaissée, selon Barrows et Roeder, 1963 (84) chez le Rat soumis à l'inanition jusqu'à la mort. La cathepsine rénale est abondante chez les mammifères selon Hsu et Tappel, 1965 (606). Pausescu et coll., 1965 (949) l'étudient chez le rein de Chien perfusé.

2) Exopeptidases

En 1941, Weil et Jennings (1317) ont montré la présence d'activité peptidasique dans les éléments structuraux du rein de Lapin.

Greenstein et Leuthard en 1948 (505) déterminent l'activité déhydro-peptidasique d'extraits aqueux de différentes tumeurs de rein de *Souris* et de *Rat*. En 1951 Bartlett (86) note les variations d'activité déhydro-peptidasique sur des sujets hypophysectomisés. Chez des rats soumis à un régime pauvre en protéines, Bargoni et coll., 1952 (80) ne notent pas une grande diminution de l'activité de la dipeptidase. En 1954 Schwartz et Myers (1120) ne constatent pas une diminution appréciable de l'activité peptidasique plasmatique chez des rats néphrectomisés. Barclay et Singh, 1956 (76) puis Hanson et Blech, en 1957 (541) recherchent la présence de dipeptidases dans le glomérule isolé de rein de Rat. Pfeleiderer et coll. en 1964 (973) étudient les propriétés et les applications analytiques d'une aminopeptidase isolée des microsomes rénaux. Innerfield, Gimble et Blincoe, en 1964 (618) déterminent le taux et le mode d'activation des peptidases dans les homogénats de rein de Rat et leur parenté avec les protéases et streptokinases données par voie orale. *In vivo* l'activité peptidasique est considérablement rehaussée et *in vitro* les propeptidases du rein de Rat sont converties en peptidases.

Goslar et Herrmann, en 1964 (496) étudient le comportement histochimique de l'aminopeptidase du rein de Rat soumis à des brûlures par une application de formol à 85° durant 8 secondes. Les rats sont tués 72 h. après la brûlure, on constate une diminution de l'enzyme dans le cortex. Wakabayashi en 1964 (1301) examine l'activité de la propylpeptide-hydrolase dans le rein de Rat avec le propyl-naphtylamide pour substrat. Blech, Hanson, Hermann et Kleine, en 1964 (146) étudient l'activité de plusieurs exopeptidases dans les reins de Rat après ligature du pédoncule. Ils constatent une baisse de l'activité enzymatique.

— Chez le *Porc*, Davis et Smith en 1953 (303) puis Robinson, Birnbaum et Greenstein, 1953 (1044) purifient une aminopeptidase par fractionnement d'homogénats de cellules rénales. En 1957, Binkley, Alexander, Bell et Lea (139) puis Vescia et Traniello, 1962 (1268) isolent par fractionnement d'homogénats de reins de Porc des peptidases caractérisées par l'activité leucine-amidasique et glycyl-glycinasique. Okawa et coll. en 1963 (910) localisent histochimiquement l'activité amino-peptidasique dans l'épithélium des tubes contournés proximaux du rein. Pfeleiderer et Celliers en 1963 (972) isolent une amidopeptidase dans le tissu frais de rein de Porc. Matheson, Bjerre et Hanes en 1963 (800) préparent à partir d'extraits autolysés de rein de Porc des fractions riches en peptidases. L'électrophorèse sur gel d'amidon de fractions enzymatiques purifiées montre plusieurs bandes de protéines actives et seulement des traces de protéines inactives. Ils pensent que l'aminopeptidase présente, dans la fraction surnageante des homogénats non autolysés de tissu rénal, une forme conjuguée protégée. Vescia et Traniello en 1964 (1269) après avoir isolé du rein de Porc une peptidase, essaient l'effet des ions métalliques sur cette enzyme. Ils concluent que seule l'enzyme est responsable des variations d'activité, la spécificité

portant sur le métal utilisé. Traniello et Vescia en 1964 (1232) après avoir isolé et purifié une dipeptidase du rein de Porc, montrent que cette enzyme est différente de la leucine aminopeptidase. En 1966 Wachsmuth, Fritze et Pfleiderer (1282) décrivent une méthode de libération et de purification d'une aminopeptidase provenant du rein de Porc.

Les mêmes auteurs (1283) étudient ensuite le pouvoir hydrolytique de cette enzyme sur différents substrats. Ils constatent que les dérivés de l'alanine sont plus facilement hydrolysés. Arvy en 1964 (48) étudie histochimiquement l'activité peptidasique de néphron de *Chamaelo*, celle-ci existe sur toute la longueur des néphrons chez la femelle, alors qu'elle n'est décelable que sur une portion restreinte des néphrons du mâle (tubule contourné) et absente dans le segment sexuel. Donc les coupes de reins femelle et mâle sont très différentes quant à l'activité aminopeptidasique.

En 1959, Sabina et Young (1089) remarquent une élévation puis une diminution de la leucinamidase et de la tyrosinamidinase dans les cultures de tissu de rein de bovins infectés par le virus de la rhinotrachéite.

En 1963, Fortelius (412) étudie l'activité enzymatique dans des cultures de cellules rénales humaines et de singes primates. Il note que seule la technique pour l'amino-peptidase semble peu sensible et capricieuse pour répondre au besoin des cultures de cellules. Balestra et Pattono en 1964 (71) s'intéressent aux aminopeptidasés rénales. Bergmann, Scheler, Estrich et Schmidt en 1964 (118) apprécient les troubles rénaux par la détermination de l'activité aminopeptidasique dans l'urine.

Insulinase

L'insulinase est l'enzyme qui inactive *in vitro* l'insuline et que Mirsky, 1957 (837) a mis en évidence dans les homogénats de rein. En 1962, Menzinger, Pinchera et coll. (820) montrent que l'insulinase présente une baisse marquée dans le rein de Rat lors de la néphrose à l'aminonucléoside. Cette enzyme a été étudiée par Camu et Conard, 1966 (209).

Glutathionase

La glutathionase, mise en évidence par Olson et Binkley dans le rein de Porc, libère le reste glutamyl de la cystéinyglycine du glutathion. Schroeder et Woodward, 1937 (1116) décrivent les propriétés de la glutathionase de rein de Rat. La glutathionase a été recherchée par Ziegenhagen, Ames, et Elvehjem, 1947 (1371) dans le rein de Souris. Oka, 1958 (908) dans le rein de Porc, puis par Binkley, 1961 (138), Kuwaki, 1965 (699) qui obtiennent l'enzyme purifiée du rein de Porc.

Rénine (3.4.4.15.)

La rénine est une enzyme protéolytique d'origine rénale qui a pour rôle de convertir l'hypertensinogène sanguin en hypertensine.

— Chez le Rat, Schaffenburg, Masson et Corcora en 1954 (1100), au cours d'une hypertrophie rénale expérimentale recherchent l'inhibition de la rénine. La rénine s'élève après néphrectomie, Gross et Sulser, 1956 (519) après cortisone, Gross et Lichtlen, 1958 (517), après aminonucléoside, Gross, Buschor et Zeugin, 1960 (516). En 1959, Alonso, Puebla et Fasciolo (23) mesurent la rénine rénale par une méthode basée sur la production d'angiotensine par incubation d'extrait de rein qui libère l'angiotensinase avec un excès d'angiotensinogène. En 1959 Bing et Kazimierzczak (132) ne trouvent pas de rénine dans le glomérule et l'appareil juxta-glomérulaire.

En 1959 McKaness (753) suit les variations de la rénine au cours de la gestation. En 1960 et 1961, Bing et Kazimierzczak (133, 134), puis Bing, 1962 (130) trouvent que la rénine est localisée dans les parties richement vascularisées du rein, notamment dans la *macula densa*, les autres parties étant très pauvres en rénine. Selon Dengler et Reichel, 1960 (319) la rénine est localisée dans les mitochondries et dans les microsomes. Regoli et coll. en 1962 (1022) provoquent une hypertension expérimentale chez des rats, en pinçant l'artère rénale, ils constatent une élévation de la rénine dans le rein bridé. En 1963, Hartroft (548) localise la rénine dans les cellules juxtaglomérulaires.

Des résultats voisins sont rapportés par Croxatto, Labarca, Cofre et Moreno, 1964 (287), Decdhar, Cuppage, Gableman, 1964 (320), Ducrot, 1964 (346), Fujii et coll., 1964 (434), Katz, Sellers, Bonorris, 1964 (650), Hess et Regoli, 1964 (573), Mazur et coll., 1964 (811), Ziegler et Gross, 1964 (1372), Gross, Brunner et Ziegler, 1965 (515), Kawabe et Sokabe, 1965 (651), Labadie, 1965 (701), Marieb et Mulrow, 1965 (790).

— Chez le *Lapin*, Yoshimura et Shindo, en 1955 (1363) étudient les lieux possibles de formation de la rénine dans le rein au cours d'hypertension expérimentale. Il en est de même pour Yoshimura et Tsunoda, en 1955 (1364) après administration de tartrate de sodium. En 1958 Bing et Bent (131) localisent la rénine dans le rein de Porc et de Lapin, Fischermann en 1958 (399). Edelman et Hartroft en 1961 (352) localisent la rénine dans les cellules juxtaglomérulaires de Lapin et de Chien. Cook et Pickering, 1962 (271) et 1964 (272) étudient le contenu en rénine du rein de lapins normaux et partiellement corticotectomisés. Des résultats voisins sont rapportés par Meyer et coll., 1964 (823), Verniory et Potvliege, 1964 (1266).

Chez le *Porc*, en 1964, Bing et Kazimierzczak (135) trouvent de la rénine dans les reins de nouveau-né, au niveau de la zone subcapsulaire qui est dépourvue de vaisseaux afférents et efférents. Dans les reins fœtaux la *macula densa* est riche en rénine. Kemp et Rubin en 1964 (660) déterminent le poids moléculaire de la rénine de Porc par filtration sur gel Séphadex. Peart et coll., en 1966 (954) essaient d'obtenir une rénine purifiée par électrophorèse.

— Chez le *Chien*, en 1951, Fasciolo et Suarez (373) constatent que la production en rénine n'est pas modifiée dans les reins rendus ischémiques par deux méthodes différentes. Des faits analogues sont signalés par Introzzi, Desgens, Raffaele, 1951 (619), Collins et Harakal, 1954 (261), Daniel et coll., 1954 (294), Schaffenburg, Hass et Goldblatt, 1960 (1099), Taquini et Taquini, 1961 (1213), Davis et coll., 1962 (302), Lever et Peart, 1962 (721). Muirhead et Kosinski en 1962 (853) remarquent que des extraits de médulla rénale de Chien produisent des effets semblables à ceux de la rénine. Schmid et Graham en 1962 (1109) rendent des chiens hypertensifs par constriction de l'artère rénale, ils étudient l'effet antirénine provoqué par injection de rénine de Porc. Ils en concluent que les cellules juxtaglomérulaires sont le siège de la formation de la rénine, Schmid, Graham, Brennan et Wakerlin en 1962 (1110) concluent que le taux de rénine rénale s'accroît en présence d'antirénine qui peut neutraliser la rénine endogène de l'animal expérimenté. Skinner, McCubbin et Page en 1964 (1149) puis, Hass, Goldblatt et Gipson en 1964 (151) étudient les effets de la rénine sur la pression sanguine du Chien. Il en est de même pour Higgins, Davis et coll., 1964 (575, 576), Bliddal, Masson et McCubbin, 1965 (147), Brunner et Hedwall, 1965 (182).

Chiesa, Martini et coll., 1965 (246), Fischer, Tamura et Masson, 1965 (396, 397), Negrea et coll., 1965 (884), Rosenfeld, Kraus et McCullen, 1965 (1061), Sobake, 1965 (1158).

— Chez le *Singe*, en 1963, Frank (420) montre que la rénine a un rôle important dans la pathogénie de l'hypertension rénale.

— Chez l'*Homme*, Hass, Goldblatt et Malone en 1959 (551) étudient le contenu rénal en rénine après une hypertension expérimentale, Suzuki et Ozaki en 1962 (1194) observent la libération de la rénine et sa détermination dans le sang veineux. Viskert et Serebtovskaia en 1962 (1271) notent la localisation de la rénine dans les reins humains. Brown et coll., 1964 (176, 179, 180) dosent la rénine dans le plasma et l'urine humaine. Ils montrent que la rénine plasmatique varie en sens inverse de la natrémie (178). Le rôle de la rénine dans les états hypertensifs est rappelé par Bryan, Kliman, Gill et Bartter, 1964 (184), Conn, Cohen et Rovner, 1964 (270), Conn, 1964 (269), Klaus, 1964 (672), Lowe, 1964 (749), Maebashi et coll., 1964 (769), Veyrat et coll., 1964 (1270), Ajzen et coll., 1965 (11), Arakawa et coll., 1965 (37), Brown et coll., 1965 (177), Binnion et coll., 1965 (140), Peart, 1965 (953), Robertson, Smeby, Bumpus et Page, 1965 (1042), Schell, 1965 (1105), Shibagaki et coll., 1965 (1136), Meyer et coll., 1966 (824), Hill et Laing, 1965, 1966 (579, 580). Groÿere et coll., 1966 (520), Serebrovskaya et coll. en 1965 (1129) étudient l'activité de la rénine et de l'appareil juxtaglomérulaire dans les reins de patients présentant des cirrhoses avec acites. Ils démontrent la corrélation entre l'augmentation de l'activité de la pression et l'augmentation de l'index juxtaglomérulaire.

Angiotensinase

En 1961, Blaquier, Bohr et coll. (145) montrent que le taux d'angiotensinase est identique chez le Rat normal et l'animal rendu hypertendu. En 1962, Bing (129) recherche le contenu angiotensinasique du rein de Rat normal et hypertendu. En 1963, Regoli, Riniker et Brunner (1023) étudient la dégradation enzymatique, de différents dérivés de l'angiotensine II sur des homogénats de rein de Rat, qui se révèle être d'environ 60 % en 1 heure. En 1964, Wisenbaugh, Wills et Hill (1339) séparent l'angiotensine I et II par chromatographie avec une solution acide de NaCl.

Collagenases (3.4.4.19.)

Les collagenases sont des enzymes qui peuvent détruire le collagène du tissu conjonctif. Thompson, 1964 (1221) puis Woods et Nichols, 1965 (1344) décèlent de faibles quantités de collagenase dans les reins de Rat.

Kallikréine (3.4.4.21.)

La kallikréine est une peptidyl-peptide hydrolase qui convertit le kallidinogène en kallidine. En 1965, Carvalho et Diniz (223) ne trouvent pas de kallikréine sous forme libre dans le rein de Rat, mais décèlent sa présence après activation.

Ocytocinase

L'ocytocinase fonctionne comme une aminopeptidase et a la propriété de détruire l'ocytocine. En 1965 (1191) Suska-Brzezinska, Golebska et Fwy déterminent biologiquement et cliniquement le taux d'ocytocinase dans les reins de Vache, ils comparent les résultats avec ceux trouvés dans différents organes.

3.5. HYDROLASES AGISSANT SUR LES LIAISONS CARBONE-AZOTE AUTRES QUE DES LIAISONS PEPTIDIQUES

3.5.1. HYDROLASES D'AMIDES LINEAIRES

Asparaginase (3.5.1.1.)

L'asparaginase est l'enzyme qui hydrolyse la fonction amide de l'asparagine en donnant de l'ammoniaque et de l'acide aspartique. En 1959, Sabina et Young (1089) décèlent l'activité asparaginasique dans les cultures de tissu rénal de Bovin. Boris et Gordon, 1960 (162) observent les variations de l'asparaginase rénale après surrénalectomie, acidoses, traitements aux corticoïdes.

Glutaminases (3.5.1.2.)

Depuis l'expérience princeps de Nash et Benedict qui en 1921 (877) montrèrent la production d'ammoniaque dans le rein de Chien, de nombreux auteurs tels Van Slyke et coll., 1943 (1260), Yata, 1961 (1360), Matray, 1963 (802), Sevelova, 1963 (1131) ont élucidé ce métabolisme et précisé les enzymes le catalysant. Ainsi les glutaminases décomposent la glutamine en ammoniaque et en acide glutamique. Van Slyke, Linder, Hüller, Leiter et McIntosh, 1926 (1259) furent les premiers à montrer la présence de cette enzyme dans le tissu rénal. Parmi ces enzymes on distingue la glutaminase I, dite rénale, qui est phosphoactivée, et la glutaminase II, dite hépatique, qui est pyruvo-activée.

En 1952, Davies et Yudkin (300) rappellent que la production rénale d'ammoniaque peut faire appel à quatre systèmes enzymatiques : « L-glutaminase, glycine-oxydase, L-amino-acid-oxydase, transaminases ». Sur des coupes de reins de *Rat*, ils constatent une élévation de l'activité glutaminasique dans l'acidose chronique et une diminution de l'enzyme dans l'alcalose chronique. En 1953, White et Rolf (1330) recherchent les glutaminases chez le *Rat* surrénalectomisé et hypophysectomisé. Chez le *Rat*, le Chien, le Lapin et le Cobaye, Hines et McCance, 1954 (582) obtiennent aux dépens de coupes de reins à pH 7,4 une production d'ammoniaque plus faible chez le nouveau-né que chez l'adulte. Toujours en 1954 (613) Iacobellis, Muntwyler et Griffin notent une élévation de la glutaminase dans les reins de Rats déficients en potassium et une diminution de l'enzyme dans les reins d'animaux carencés en potassium et en protéines.

En 1955, Beaton et Goodwin (99) décèlent une faible activité glutaminasique rénale chez le *Rat* carencé, durant 22 jours, en pyridoxine ; après addition de phosphate de pyridoxal aux homogénats l'enzyme s'élève à un taux normal. Par ailleurs, la carence en thiamine ne semble pas altérer l'activité glutaminasique rénale.

Chez le *Rat* mâle, Marsili et d'Alessandro, 1955 (794) constatent que la castration entraîne une diminution de la glutaminase rénale. Migone et coll., 1955 (832) notent les variations de l'enzyme dans le traumatisme expérimental. Après administration quotidienne de 5 mM, de chlorure d'ammonium au rat, Rector, Seldin et Copenhaver, 1955 (1020) observent des augmentations en palier de la glutaminase rénale et de l'ammoniaque urinaire. En 1956, Barclay et Singh, (76) détectent la présence de glutaminase dans les glomérules isolés de reins de rats albinos.

En 1956, Muntwyler, Iacobellis et Griffin (855) puis Sugimoto, 1961 (1187) constatent un accroissement de l'activité glutaminasique rénale

chez les rats soumis à un régime carencé en potassium ou surrénalectomisés. Selon Baba, 1959 (61) les injections de sérotonine et de vasopressine ne modifient pas la glutaminase I du rein de Rat. De même, Goldstein, 1959 (481), Boris et Gordon, 1960 (162), ne constatent pas de changement de l'activité glutaminasique rénale chez le Rat en acidose aiguë ou soumis aux corticoïdes. Cependant, Goldstein et Copenhaver, 1960 (485) puis Zydowo, Purzycka et Zelewski, 1962 (1385) pensent que la baisse du taux d'acide glutamique du rein de Rat ayant ingéré du chlorure d'ammonium résulte de la synthèse de glutaminase I dans cet organe.

En 1960, Weiss et Longley (1320) décèlent la plus forte activité glutaminasique I dans la zone la plus interne de la médulla externe et la plus basse activité au niveau de la papille du rein de Rat. L'acidose entraîne un accroissement de la glutaminase corticale. Wacker et coll. (1300) en 1961, trouvent peu d'activité glutaminasique dans le rein de Rat au cours de la croissance. Beaton, 1961 (98) remarque, après injection I.P. d'acétazolamide, une chute durant 8 heures de la glutaminase du rein de Rat. Hodler et Richterich, 1961 (588) pensent que la glutaminase est en relation avec l'excrétion acide rénale. Schapira, 1962 (1102) rapporte que la valeur de la glutaminase rénale des animaux en état d'acidose chronique est le double de la normale et le triple de celle des animaux en état d'alcalose. Levey, Persky et Czarnecki, 1963 (723) observent une baisse d'activité glutaminasique rénale chez les rats traumatisés par ligatures vasculaires, traumatismes mécaniques ou ligatures des uretères. Beaton et Woodhead, 1964 (100) après exposition des rats durant 7 jours au froid (+ 5 à + 8° C.), ne notent pas d'élévation notable de la glutaminase rénale.

En 1963, Zydowo et coll. (1384) localisent la glutaminase dans les mitochondries de reins de rats. Ils constatent que l'enzyme est stable à + 1° C., son activité décroît si la préparation est congelée et décongelée. A + 1° C., la préparation conserve son activité initiale durant 15 jours environ.

Freedland et Taylor, 1964 (426) constatent qu'un régime à haute teneur protéique accroît l'activité glutaminasique rénale alors qu'Hutchinson en 1964 (611) ne trouve pas de changement de l'enzyme après administration orale de substances azotées. Chez la Poule, le Lapin, et l'Homme, Ababei, 1960 (1) décèle la présence d'une glutaminase érythrocytaire de type I, fixée au stroma, c'est une enzyme - SH.

Dans une étude comparée des enzymes impliquées dans la production d'ammoniaque, Makarewicz et Zydowo, 1962 (779) trouvent une activité glutaminasique élevée dans les reins de Carpe, Grenouille, Tortue, Poule, Hamster, Rat, Souris, Cobaye, Lapin, Chien, Chat, Porc et Bœuf. De même Makarewicz, 1963 (778) rencontre toujours une activité glutaminasique dans les reins de vertébrés d'eau douce : Lamproie, Truite, Carpe, Tanche, Anguille. Strohmeyer et Klingmüller, 1964 (1184) examinent cette activité enzymatique dans les coupes de foie et de rein de Rat et de Cobaye.

Chez le *Cobaye*, Goldstein, Richterich, Van Baerle et Dearborn, 1956 (487) constatent une élévation de l'activité glutaminasique I dans le tissu rénal lors de l'acidose produite par administration de chlorure d'ammonium, alors que lors de l'alcalose causée par administration de bicarbonate de sodium il y a baisse des glutaminases I et II et de la synthase-glutamique. En 1957, Richterich-Van Baerle, Goldstein et Dearborn (1036, 1038) localisent l'activité glutaminasique I dans toutes les régions du rein de

mammifère (Cobaye) en particulier dans les papilles et dans les collecteurs de la médulla. Selon Goldstein, 1959 (482) l'administration orale de chlorure d'ammonium au Cobaye est suivie d'une élévation de 80 p. 100 de la glutaminase I rénale. Selon Goldstein et Künsler, 1960 (486) cette élévation est inhibée par l'administration I.P. d'éthionine.

— Chez le *Hamster*, Karnovsky et Himmelhoch, 1961 (645) localisent une grande activité glutaminasique I dans les tubes collecteurs papillaires au siège de l'apparition de l'ammoniurie.

— Chez le *Lapin* et le *Chat*, Kemp, 1959 (659) ne note que peu de modification de la glutaminase après ischémie. Guha et Chakravarti, 1960 (524) montrent la présence de glutaminase I dans le rein et le foie de Lapin et de Cobaye.

— Chez le *Porc*, Klingman et Handler, 1958 (675) Richterich et coll., 1958 (1034) puis Roberts, 1960 (1041) isolent et purifient la glutaminase I. Radde et McCance, 1959 (1003) recherchent la glutaminase du mésonéphros.

— Chez le *Bœuf*, sur des cultures de tissus rénaux inoculés au virus de la rhinotrachéite, Sabina et Ycung, 1959 (1089) ne constatent pas d'élévation de la glutaminase mais une légère baisse entre la 3^e et la 6^e heure.

— Chez le *Chien*, en 1944 Archibald (38) obtient une préparation purifiée de glutaminase rénale. En 1955, Iacobellis, Muntwyler et Griffin (614) constatent que la glutaminase rénale est élevée après régime potassique faible et tend à diminuer lors de régime pauvre en potassium et en chlorure. Les variations de l'enzyme rénale sont parallèles aux taux de l'ammoniaque urinaire. En 1958, Richterich et Goldstein (1033) classent par ordre décroissant d'activité glutaminasique I, les reins de : Chien, Rat, Cobaye et Lapin ; l'enzyme est plus abondante dans le cortex et la médulla interne. La glutaminase II et la synthétase-glutamique ne se rencontrent qu'en faible quantité dans le cortex de la médulla externe. Sayre et Roberts (1095) purifient la glutaminase I du rein de Chien. Mattenheimer, Pollak et De Bruin, 1964 (806), localisent la glutaminase du rein de Chien dans le glomérule, les tubes proximaux et distaux de la médulla. La lyophilisation semble détruire complètement l'enzyme. Pollak, Mattenheimer, De Bruin et Weinman, 1965 (989) après administration de chlorure d'ammonium ne notent pas de changement des activités glutaminasiques rénales.

— Chez l'*Homme*, la glutaminase rénale a été décelée par Albright, 1940 (13) et Richterich et coll., 1956 (1037). Après administration d'aminoacides précurseurs, Madison et Seldin, 1958 (768) étudient l'adaptation enzymatique en particulier la glutaminase rénale. En 1960 (1353) Yaffe et coll. étudient la glutaminase rénale chez un malade présentant une acidose rénale. En 1962, Holmgard (592) décèle parfois une élévation, souvent une baisse de la glutaminase I dans les néphropathies. Royer, Lestrade, Nordmann et coll., 1962 (1074), Pollak et Mattenheimer, 1962 (987) mesurent les taux de glutaminase I rénale dans les biopsies ou dans les autopsies. Chez 25 patients, Hodler, 1964 (587) note une élévation de la glutaminase I rénale lors de néphropathies. Mattenheimer et De Bruin, 1964 (805) ne trouvent pas de glutaminase I dans un rein humain après autopsie alors que sur tissu frais l'activité enzymatique est du même ordre de grandeur que celle décelée chez le Chien et le Rat. Pollak et Mattenheimer en 1965 (988) effectuent des biopsies rénales chez des goutteux.

Ils ne trouvent pas de changement de l'activité glutaminasique par rapport à des sujets normaux.

Amidase (3.5.1.4.)

Parmi les nombreux travaux relatifs aux amidases citons ceux de Grassmann et Pada-Basu, 1931 (502) sur l'hydrolyse des acides biliaires conjugués : Bray et coll., 1950 (171) sur les amidases du rein de Lapin ; Quagliariello et coll., 1953 (998) sur l'amidation chez le Pigeon ; Eger et Shulte, 1954 (354) sur la phosphoamidase ; Kazuharu Horiki, 1957 (654) sur les amidases des amides glutamiques ; et Piatnitskaia 1960 (975).

Acétamide-désacétylase

Dans le foie et le rein, Bray, James, Thorpe et Wasdell, 1950 (171) trouvent deux désacétylases : une acétyl-glycine-désacétylase spécifique de la N-acétyl-glycine, de la D-L alanine, et de la L-leucine et une acétanilide désacétylase.

Biotinidase (3.5.1.12.)

Knappe en 1963 (676) purifie la biotinidase provenant du rein et recherche ses propriétés.

Hippuricase (3.5.1.14.)

L'hippuricase ou amino-acylase est la N-acylamino-acide amidohydrolase. L'hippuricase hydrolyse l'acide hippurique en acide benzoïque et en glycocholate. Le rein est particulièrement riche en cette enzyme, So, 1930 (1157). En 1954, Friedler et Smith (431) remarquent que les systèmes enzymatiques concernant la conjugaison du glycocholate sont localisés dans les reins et le foie à un taux qui dépend de l'espèce animale. Ils déterminent la formation de l'acide hippurique chez la *Sauterelle* d'Afrique. En 1951, Efimochkina (353) note que les coupes de rein de *Poulet* conjuguent l'acide p-aminobenzoïque à la lysine pour former N² et N⁶ bis (para-aminobenzoyl) lysine (44' diaminolysurique acide). En 1957, Careddu et Cabassa (220) déterminent la synthèse de l'acide para-amino-hippurique dans les homogénats de rein au cours de la néphrose expérimentale due à un sérum anti-rein.

γ-guanidobutyrate-uréo-hydrolase

L'acide γ-guanidobutyrique est hydrolysé par une enzyme présente dans les tissus hépatiques et rénaux de Rat selon Baret, Mourgue et Broc, 1967 (79).

3.5.3. HYDROLASES D'AMIDINES LINEAIRES

Arginase (3.5.3.1.)

L'arginase hydrolyse l'arginine en urée et en ornithine. C'est en 1935 que Weil et Ely (1316) localisent l'activité arginasique rénale au niveau des tubes contournés proximaux. En 1963, Robinson et Schmidt-Nielsen (1048) décèlent la présence d'arginase dans les reins de Poulet, Tortue, Grenouille, Têtard, Rat, Chien, Mouton, Chèvre.

— Chez *Helix pomatia*, l'arginase rénale est élevée durant l'hibernation selon Poremska et Heller, 1962 (990).

— Chez les *Poissons*, Baret, Mourgue et Broc, 1962, 1967 (77, 79) montrent la présence de guanidobutyrase et d'arginase dans le rein.

— Chez le *Poulet*, Tamir et coll., 1963 (1208) décèlent une quantité modérée d'arginase rénale. Selon Smith et Lewis, 1963 (1155) l'enzyme ne présente pas de variation avec l'âge de l'animal ni avec le régime. O'Dell et coll., 1965 (901) observent un accroissement de l'activité arginasique rénale après régime enrichi en arginine.

— Chez le *Rat*, plusieurs auteurs ont examiné les variations de l'activité arginasique rénale, tels Iacobellis, Muntwyler et Griffin, 1954 (613), Hutchinson et coll., 1964 (611, 612) qui notent une élévation après régimes carencés en protéines ; Migone, Ambrosoli et Bussinello, 1955 (832) qui décèlent une forte baisse après traumatisme expérimental ; Ambrosoli, Azzolini et coll., 1958 (31). Nataf et Sfez, 1955 (879, 880) examinent les variations de l'enzyme durant la gestation et la lactation.

— Chez le *Cobaye*, Nataf, 1953 (878) recherche également l'activité arginasique durant la gestation.

— Chez le *Chien*, Pelocchino, 1955 (957) effectue une importante étude des variations de l'arginase rénale dans les népropathies expérimentales. L'activité enzymatique s'élève lors des ligatures de l'artère rénale.

3.5.4. HYDROLASES DE CYCLO-AMIDINES

Guanine-désaminase ou Guanase (3.5.4.3.)

La Guanine-désaminase ou guanase a été recherchée par Boris et Gordon en 1960 (162). En 1963, Levine, Hall, et Harris (724) trouvent une activité guanasique rénale élevée par rapport à celle des autres tissus étudiés. Des recherches similaires ont été effectuées par Whitehouse, Santos, Knights en 1964 (1331) dans le tissu rénal humain, puis en 1965 par Baret, Mourgue et Broc (78).

Adénosine-désaminase (3.5.4.4.)

L'adénosine-désaminase a été décelée dans les organes des animaux : foie, rein, cerveau, rate, muscle, cœur par Kalckar, 1947 (638), Lieberman, 1964 (730).

— Chez la *Souris*, Creasey, 1963 (283) purifie une nucléoside désaminase rénale qui attaque la 5-iodo-2-désoxycytidine.

— Chez le *Cobaye*, Terroine et Hitier, 1963 (1217) montrent que l'adénosine-désaminase splénique et rénale est très sensible à la carence en acide ascorbique.

— Chez le *Rat*, Zydowo et coll., 1959, 1960, 1962 (1382, 1383, 1385) étudient les désaminases rénales de l'acide adénylique et de l'adénosine. Makarewicz et Zidowo, 1962 (779) recherchent ces enzymes dans les organes excréteurs des vertébrés. Terroine et Hitier, 1965 (1218) montrent que l'adénosine-désaminase rénale est sensible à la carence en biotine ou en thiamine.

3.5.99. HYDROLASES D'AUTRES COMPOSES

Glucose-6-phosphate désaminase

La glucosamine-6-phosphate désaminase du rein de Porc a été isolée par Comb et Roseman, 1958 (263) qui la comparent avec l'enzyme provenant d'*Escherichia Coli*.

3.6. HYDROLASES AGISSANT SUR LES ANHYDRIDES D'ACIDES

3.6.1. HYDROLASES D'ANHYDRIDES PHOSPHORYLES

Pyrophosphatases (3.6.1.1.)

Les *pyrophosphatases* hydrolysent la liaison ester phosphorique entre les deux phosphates d'un pyrophosphate. Dès 1948, Tissières (1226) signale la présence de cette enzyme dans le rein de Rat. Chez le Rat soumis à un régime carencé en protéines, Bargoni, Cafiero, Dibella, De Mori et Grillo, 1952 (80), puis Barrows et Roeder, 1963 (84) décèlent une légère élévation de la pyrophosphatase rénale. Mustakallio, Pitkanen et Nikkila, 1960 (856) ainsi que Deane, Barrnett et Seligman, 1960 (308) localisent, chez cet animal, l'activité enzymatique qui apparaît plus marquée en allant de la papille vers la zone corticale externe.

L'*adényl-pyrophosphatase* du rein de Souris, soumis à une infection virale, ne varie que peu selon De Ritis, Guisti et Piazza, 1963 (1040). La présence de *thiamine-pyrophosphatase* dans le rein de Rat est signalée par Kiessling en 1960 (664).

A.T.P. ase (3.6.1.3.)

L'*adénosine-triphosphatase*, ou A.T.P. ase, a donné lieu à de nombreuses recherches dans les reins d'animaux. Chez le Lapin, le Rat, le Cobaye, Skou, 1962 (1151), puis Wheeler et Whittam (1329) montrent que l'activité A.T.P. asique rénale est étroitement liée à la respiration tissulaire et au transport des ions Na^+ et K^+ . Sevelova, 1963 (1131) remarque que l'A.T.P. ase présente un maximum d'activité dans les cellules du tube proximal et de l'anse de Henlé où cette enzyme participe au transport actif des substances.

— Chez la *Vipère*, Bastide, Laumin et Dastugue, 1967 (93) signalent la présence d'A.T.P. ase rénale.

— Chez le *Triton*, en 1960, Peyrot (971) décèle la présence d'A.T.P. ase dans la partie distale et proximale des cellules rénales. Ferreri et Peyrot, 1962 (387) étudient la distribution de l'A.T.P. ase rénale chez les tritons normaux, castrés et hypophysectomisés : la castration s'accompagne d'une élévation de l'activité A.T.P. asique alors que l'hypophysectomie n'entraîne aucune variation. Les mêmes auteurs montrent la fixité de l'A.T.P. ase après gonadectomie ou après traitement au thiouracile.

— Chez la *Poule*, Lubaszyk, 1963 (750) décèle une forte activité A.T.P. asique rénale. En 1964 (931) Palmer et Nechay, signalent que de faibles doses d'ouabaïne stimulent la réabsorption, par les tubules de reins de poulets des ions sodium, potassium et de l'eau.

— Chez la *Souris*, Otani, 1958 (919) décèle une baisse de l'A.T.P. ase rénale après irradiation aux R. X. ou après injection de colchicine. Ogata, 1961 (903) n'observe pas de variation de l'A.T.P. ase rénale après action de tétrachlorure de carbone. Hayashi, Auditore et Uchida, 1963 (556) donnent une répartition de l'A.T.P. ase chez la Souris et décèlent l'enzyme dans le cerveau, le foie, le rein et l'intestin. Dans ce Laboratoire (14) il a été décelé par les Professeurs Bastide et Dastugue une baisse de l'A.T.P. ase rénale après intoxication expérimentale au nitrate d'uranyle.

— Chez le *Rat*, l'A.T.P. ase rénale diminue après régime pauvre en protéines, selon Bargoni, Cafiero, Dibella, Demori et Grillo, 1952 (80), ainsi qu'après traitement au mersalyl*, selon De Groot, Weber et Cohen, 1955

(514). L'enzyme s'élève après traitement à la thyroxine, selon Tipton, Welden et Weiss, 1955 (1225). Padykula et Herman, 1955 (922) localisent cette activité A.T.P. asique aux mitochondries des tubules. Azzone, Bonati, Chiarego et Ferrari, 1957 (60) n'obtiennent, avec la prednisone et la prednisolone, qu'une faible protection contre la baisse de l'A.T.P. ase rénale consécutive à l'administration de nitrate d'uranyle. Baba, 1959 (61) signale que l'administration parentérale de sérotonine accroît l'activité A.T.P. asique du rein de Rat, alors que la vasopressine ne semble pas affecter ce système enzymatique. Après déplétion potassique chez le Rat, Wachstein et Meisel, 1959 (1296), constatent une nette augmentation de l'activité A.T.P. asique rénale au niveau des bordures en brosse et des tubes collecteurs. Chez le Rat, Mustakkalo, Pitkanen et Nikkila, 1960 (856) notent une baisse de l'activité A.T.P. asique rénale après action de nombreux diurétiques. Wachstein et Lange, 1960 (1292), provoquent des néphropathies chez de jeunes rats par administration de sérum de rein de lapin anti-rat. Dans les mitochondries de rein de Rat porteur de sarcome de Galiera et en état de gestation, Nante, 1961 (876) ne trouve pas de baisse de l'A.T.P. ase. Rahman, Grollman et Packer, 1961 (1005) constatent une baisse de l'A.T.P. ase rénale chez le Rat rendu hypertensif. Après la mort, selon Holzner et Kaufmann, 1962 (594) l'autolyse et la baisse de l'A.T.P. ase rénale surviennent en 2 heures à 18° C et en 24 heures à + 4° C. Après ligature unilatérale de l'uretère, Czerny, 1962 (289) note une baisse graduelle de l'A.T.P. ase rénale du 10^e au 14^e jour suivant l'opération. A l'ultramicroscope, Ashworth, Luibel et Stewart, 1963 (52) localisent l'A.T.P. ase dans les glomérules et dans les tubes proximaux et distaux. Dans la néphrose à l'aminonucléoside, Bartlett et coll., 1963 (87) n'observent pas de variation de l'A.T.P. ase des mitochondries mais une baisse des phosphorylations, alors qu'*in vitro* l'aminonucléoside inhibe l'A.T.P. ase. Ils pensent donc que l'A.T.P. ase des mitochondries du rein de Rat est stimulée par l'aminonucléoside. Ce que confirment Metcalf, Kaiser et Spargo, 1963 (821). Feldman, Brenner et Fleisher, 1963 (377) observent l'absence d'effet de l'aldostérone sur l'activité A.T.P. asique du rein de Rat *in vitro*. Landon et Norris, 1963 (706) caractérisent l'activité de l'A.T.P. ase de rein de Rat. Les préparations dialysées présentent une A.T.P. ase nécessitant la présence d'ion magnésium mais activée par les ions sodium et potassium et inhibée par l'ouabaine, les diurétiques mercuriels et l'ion calcium. Cette activité A.T.P. asique est inhibée par les benzothiadiazines selon Llinas et Pons, 1963 (737). Chez le Rat rendu hypertensif par exposition aux R. X., McKelvey et Bourne, 1963 (764) notent une élévation de l'A.T.P. ase rénale 24 heures après irradiation et un retour à la normale un mois après. L'enzyme s'élève également dans les reins de rats soumis à des oscillations mécaniques de basse fréquence, Stoklosa, 1963 (1177). Vitolo observe en 1963 (1278) une baisse de l'A.T.P. ase rénale sous l'action d'un dérivé du benzofurane (la benziodarone). En 1964 Wachstein et Besen, Wachstein, Meisel et Besen (1289, 1297) précisent au microscope électronique la localisation cellulaire de l'A.T.P. ase du rein de Rat dans les bordures et les tubes proximaux. L'enzyme est étudiée par Deimling, 1964 (316), Hokin et Yoda, 1964 (590). Tsujimoto et Bartlett, 1965 (1231), Bartlett, Tsujimoto et Schaefer, 1965 (89) pensent que les effets inhibiteurs, *in vitro*, de l'aminonucléoside sur l'A.T.P. ase rénale purifiée partiellement sont imputables à l'inhibition de la stimulation due au magnésium. Pour Beauchene et coll., 1965 (101), Wachstein et Bradshaw, 1965 (1291) l'A.T.P. ase rénale s'élève avec l'âge, Hook et

Williamson, 1965 (595), Jones, Lockett et Landon, 1965 (636) montrent son inhibition par les diurétiques. La teneur en A.T.P. ase rénale s'accroît avec l'effort physique, selon Sergeev, 1965 (1130). Chignell, 1965 (247) recherche l'effet des stéroïdes sur cette enzyme.

— Chez le *Cobaye*, les effets des androgènes sur l'A.T.P. ase rénale sont recherchés par Kochakian et Endahl, 1956 (678). D'après De Rosa, 1957 (1055) l'intoxication aiguë à l'oxyde de carbone provoque une chute de l'A.T.P. ase musculaire, hépatique, rénale et cérébrale. Charnock, 1963 (233) recherche la stimulation de l'A.T.P. ase en présence d'ion magnésium, par addition simultanée d'ions sodium et potassium et note son inhibition par l'ouabaine. Kinsolving, Post et Beaver, 1963 (667) pensent que l'A.T.P. ase du cortex rénal, inhibée par les cardio-glucosides, est impliquée dans le transport du sodium et du potassium dans le tubule rénal. Duggan et Noll, 1965 (347) constatent l'action inhibitrice de l'acide éthacrynique et des glucosides cardiotoniques sur l'A.T.P. ase du cortex rénal. Wachstein et Bradshaw, 1965 (1291) notent que les reins de cobayes nouveau-nés manquent d'A.T.P. ase glomérulaire en dépit de leur maturité enzymatique générale alors que les reins de rats nouveau-nés manquent d'A.T.P. ase tubulaire.

— Chez le *Lapin*, Whittam et Wheeler, 1961 (1332) montrent que l'A.T.P. ase du cortex rénal est stimulée par Na^+ en présence de K^+ , mais cette stimulation est inhibée par l'ouabaine. Iida, 1963 (616), constate que l'activité A.T.P. asique des reins de Lapin est inhibée par le dodécylsulfate de sodium, le désoxycholate de sodium, les ions zincique et cuivrique. Après des chocs ischémiques provoqués, Migone, 1963 (830) constate une baisse de l'A.T.P. ase rénale. En 1963, Tailor (1204) signale que l'A.T.P. ase rénale est inhibée par les composés organomercurels, alors qu'elle n'est pas modifiée par l'iodoacétate, l'iodoacétamide, la caféine, la théobromine, la théophylline et le chlorothiazide. Bonting, Canady et Hawkins, 1964 (156) trouvent que l'angiotensine est sans effet sur l'A.T.P. ase rénale, alors que Bonting, Hawkins et Canady, 1964 (157) notent son inhibition par l'érythrophléine et la cassaine.

— Chez le *Porc*, Fischer, Siebert et Adloff, 1959 (395) séparent, des noyaux isolés du cortex rénal, des A.T.P. ases A et B dont les activités maximales se situent à pH 5,9 et 8,4.

— Chez le *Chien*, Spater, Novikoff et Masek, 1958 (1161), localisent l'A.T.P. ase dans les membranes cellulaires des tubes proximaux rénaux. Cette enzyme n'est pas altérée par les traumatismes rénaux, selon Pakdaman, Stein, Lempert, Boba et Powers, 1962 (928).

— Chez les *Bovidés*, Rossini et Valeri, 1966 (1066) recherchent l'activité A.T.P. asique des microsomes du rein.

— Chez le *Singe*, Deig et Gebhardt, 1963 (314) examinent l'activité A.T.P. asique de cellules rénales infectées par le polio-virus, ils notent l'influence des systèmes tampons et des ions favorisants : calcium et magnésium. Beeuwkes en 1964 (105) confirme ces résultats.

— Chez l'*Homme*, Galeone et Levi, 1956 (442) rapportent la baisse de l'A.T.P. ase rénale observée dans les néphropathies. Dans son traité d'histo- chimie enzymatique du rein, Black, 1962 (141) rapporte l'absence d'A.T.P. ase rénale.

Nucléotide-pyrophosphatase (3.6.1.9.)

Kesslering et Siebert en 1964 (662) après sédimentation des mitochondries de rein de Rat par centrifugation, étudient la dégradation du N.A.D.P.H.₂ par une dinucléotide pyrophosphatase. En 1964, Waravdekar et Griffin (1308) signalent la présence de cette enzyme dans les reins de Souris. Kesslering et Siebert, 1964 (662), Kesslering, 1964 (661) étudient les propriétés de la N.A.D. pyrophosphatase du rein de Rat qui est inhibée par la nicotinamide et le 5'A.M.P.

3.7. HYDROLASES AGISSANT SUR LES LIAISONS CARBONE-CARBONE

3.7.1. HYDROLASES DE SUBSTANCES CETONIQUES

Cynuréninase (3.7.1.3.)

La cynuréninase ou cynurénine hydrolase, conduit à la formation d'anthranilate et d'alanine. En 1962, Fabro (367) décèle la présence de cynuréninase dans les mitochondries de reins de Rat après hypophysectomie. Il ne note pas de variation immédiate mais observe une élévation deux semaines plus tard. En 1965, Hagino et coll. (532) montrent que le rein fœtal présente une activité cynuréninase correspondant aux 2/3 de celle de l'adulte. L'enzyme s'élève dès la naissance ; elle est inhibée par l'oestradiol.

3.8. HYDROLASES AGISSANT SUR LES LIAISONS HALOGENEES

3.8.2. HYDROLASES DE LIAISONS PHOSPHORE-HALOGENE

Hydrolyse du difluorophosphate (D.F.P.) et des composés organo-phosphorés (3.8.2.1.)

L'examen de l'hydrolyse du difluorophosphate et des divers composés organo-phosphorés inhibiteurs des cholinestérases a fait l'objet d'un important rapport d'Arvy, 1964 (47) mettant en évidence le rôle des D.F.P. ases rénales. Ces enzymes ont été particulièrement étudiées par Mazur, 1946 (810), Mounter, 1955, 1956 (850, 851), Bergmann, Segal et Rimon, 1957 (119) dans les reins de Rat et de Porc. La spécificité de cette enzyme est particulièrement discutée. Ramachandran et Agren (1007) en 1964 localisent dans la fraction de surnageant des homogénats de rein de Rat et de Lapin une activité faible en D.F.P. ase mais celle-ci augmente avec un activateur Mn^{2+} .

CHAPITRE V

LYASES

Les lyases attaquent des substrats de façon non-hydrolytique ou scindent par exemple des doubles liaisons.

4.1. LYASES AGISSANT SUR DES LIAISONS CARBONE-CARBONE

4.1.1. CARBOXYL-LYASES

Pyruvate décarboxylase (4.1.1.1.)

La pyruvate décarboxylase est la 2-oxoacide carboxy-lyase. En 1965 Krebs, Speake et Hems (689) recherchent les causes de l'accélération de la glucogénèse dans le rein de Rat par les corps cétoniques et les acides gras. Ils trouvent qu'à haute concentration de lactate l'accélération apparaît être principalement due à l'activation de la pyruvate carboxylase par l'acétyl-coenzyme A. Le Coenzyme de la pyruvate décarboxylase, la cocarboxylase, a été également recherché dans le rein. En 1954, Wohl, Brody, Shumanc Turner et Brody (1342) trouvent une concentration en cocarboxylase rénale, plus faible chez des patients présentant (une maladie de cœur) des troubles cardiaques que chez des patients morts pour des causes différentes. En 1957 Horie (604) étudie la dégradation enzymatique de la cocarboxylase dans les homogénats de rein de Chien et de Bovin.

Oxaloacétate-décarboxylase (4.1.1.3.)

Papa, Lofrumento et Quagliariello en 1965 (938) trouvent que l'oxaloacétate carboxylase stimule l'oxydation du succinate par diminution du taux d'oxaloacétate dans les mitochondries de rein de Lapin.

Amino-acides décarboxylases (4.1.1.10. à 4.1.1.19.)

Wenzel et Beckloff en 1958 (1323) étudient l'effet du dimercaprol sur les amino acides décarboxylases de rein de Rat normal ou hypertendu. Lovenberg, Barchas, Weissbach et Udenfriend en 1963 (748) examinent l'inhibition de la L-aminoacide décarboxylase provenant du rein de Cobaye par les acides α -méthylaminés et 0-méthyl-5-hydroxytryptophane.

Histidine décarboxylase (4.1.1.22.)

Rosengren et coll. en 1961 (1062) constatent une activité élevée de l'histidine décarboxylase dans le rein de Souris en gestation.

Weissbach et coll. en 1961 (1321) constatent la présence de l'enzyme dans le surnageant d'homogénat de rein de Cobaye.

Krichevskaya et Kapitonova en 1961 (693) décèlent une augmentation de l'activité histidine décarboxylasique dans les reins de Rat recevant une irradiation sur tout le corps. Robinson et Sheperd en 1962 (1047) utilisent des dérivés de l'imidazole pour inhiber la L-histidine décarboxylase provenant du rein de Cobaye. En 1963, Schayer, Janoff et Zweifach (1104) ne peuvent démontrer la présence d'histidine décarboxylase induite à l'épinéphrine dans le rein de Lapin. Par contre l'histidine-décarboxylase de différents tissus de Souris est augmentée par le stress, par l'épinéphrine et par les endotoxines.

D.O.P.A. décarboxylase (4.1.1.26.)

La D.O.P.A. décarboxylase est la 3-4-dihydroxy-1-phénylalanine carboxy-lyase.

— Chez la *Souris*, Dietrich, en 1953 (326) mesure la D.O.P.A. décarboxylase rénale. En 1962 (203) Cahn, Herold, Helbecque, Lasjaunias et Juillard étudient les effets comparés de différents inhibiteurs de la D.O.P.A. décarboxylase dans le rein de Rat et de Souris.

— Chez le *Rat*, Gey, Burkard et Pletscher, en 1961 (459) étudient dans le rein l'influence de la chlorpromazine sur les décarboxylases des acides aminés aromatiques. *In vitro*, la chlorpromazine n'influence pas la décarboxylation de la D.O.P.A. dans le surnageant de rein de Rat. Chez les rats traités à la chlorpromazine, la décarboxylation de la D.O.P.A. augmente de 30 à 70 p. 100. En 1965, Klingman (674) n'observe pas de changement dans l'activité D.O.P.A.-décarboxylasique du rein de Rat après immunosympathectomie. Michel et coll., 1966 (825) recherchent les effets des iodophénols sur la D.O.P.A. décarboxylase rénale de Porc.

5-hydroxy-tryptophane-décarboxylase (5-H.T.D.) (4.1.1.28.)

Cette enzyme, 5-hydroxytryptophane carboxy-lyase, décompose le 5-hydroxytryptophane en 5-hydroxytryptamine et en CO_2 . Elle a été mise en évidence, en 1954 (256) dans les reins de *Porc* et de *Cobaye* par Clark et coll., qui ont précisé sa haute spécificité.

— Chez le *Rat*, Buzard et Nytych en 1959 (198), étudient les effets inhibiteurs de la norépinéphrine sur la 5-H.T.D. rénale. En 1960, Hu Ang, Tannebaum, et Hsia (607) signalent la faible teneur en 5-H.T.D. du rein de Rat nouveau-né. Après traitement à la chlorpromazine, Gey, Burkard et Pletscher, 1961 (459) notent un accroissement de 30 à 70 p. 100 de la 5-H.T.D. rénale. Toujours chez le Rat, Uuspaa, 1963 (1248) a précisé l'élaboration de la 5-H.T.D. rénale.

— Chez le *Lapin*, en 1964 (1247) Uteshev montre l'action inhibitrice de l'iproniazide sur la 5-H.T.D. rénale.

U.D.P. Glucuronate décarboxylase (4.1.1.35.)

Rabinovitz et Sall, en 1957 (1002), isolent et recherchent les propriétés de la glucuronolactone décarboxylase provenant du rein de *Rat*.

Picolinique-carboxylase

La picolinique-carboxylase décarboxyle l'acide hydroxy-3-anthranilique en acide picolinique. Ginoulhiac, Tenconi et Bonomi, en 1964 (471) étudient

l'activité picolinique-carboxylasique dans les reins de *Rat* diabétiques 7 mois après une pancréatectomie. Ils n'observent pas de changement de l'activité enzymatique. En 1965, Ikeda et coll. (617) comparent l'activité picolinique carboxylasique des reins de *Chat* et de *Rat* normaux, puis ils étudient l'activité dans le rein de *Rat* présentant un diabète induit par l'alloxane.

4.1.2. ALDEHYDES - LYASES

Thréonine - aldolase (4.1.2.5.)

En 1958, Bruns et Fielder (183) étudient la scission enzymatique de la L-thréonine et de la L-érythro- β -phénylsérine et leur synthèse dans des extraits de rein. Cette enzyme n'est pas identique à la sérine-aldolase et peut être appelée la phényl-sérine-aldolase. Elle ne se trouve que dans le rein et le fœtus. Un régime réduit et une intoxication au CCl_4 provoquent une réduction importante de cette activité enzymatique.

Fructose-1-phosphate-aldolase (F.P.A.) (4.1.2.7.) ; *Fructose - diphosphate-aldolase* (F.D.P.A.) (4.1.2.13.)

La F.D.P.A. est la fructose-1-6-diphosphate D-glyceraldéhyde-3-phosphate-lyase. La F.P.A. catalyse la scission du fructose-1-phosphate.

— Chez la *Vipère*, Bastide, Laumin et Dastugue en 1967 (93) signalent la présence de F.D.P.A. rénale.

— Chez le *Poulet*, en 1963 (360), Eppenberger, Fellenberg, Richterich et Aebi étudient la F.D.P.A. rénale chez l'embryon, du troisième jour d'incubation jusqu'à l'âge adulte.

— Chez le *Rat*, la F.D.P.A. rénale a été mise en évidence par Sibley et Lehninger 1949 (1144). Mustakallio, Pitkanen et Nikkila, en 1960 (856) après administration de diurétiques mercuriels à des rats, observent une inhibition de la F.D.P.A. rénale, alors qu'aucun effet n'est observé après administration d'acétazolamide et de dihydrochlorothiazide. En 1961, puis en 1962, Nicolini et Petronio (887, 888) trouvent une baisse de la F.D.P.A. rénale chez les rats hypophysectomisés. Le traitement par hormones hypophysaires induit une élévation de l'activité enzymatique. Richterich et Franz (1032), puis Weber (1312) en 1961, décèlent une haute teneur en F.D.P.A. dans le glomérule et la médulla de rein de *Rat*. Schapira, en 1961 (1103), étudie la répartition enzymatique de l'aldolase dans les différents tissus et dans le rein de *Rat*. Villa, Andri et Brasca en 1961 (1272) recherchent l'activité aldolasique rénale au niveau des mitochondries après empoisonnement à l'oxyde de carbone. En 1962, Andri, Tominz et Caprotti (33) trouvent une baisse sensible de la F.D.P.A. dans les mitochondries de rein de *Rat* soumis aux radiations ionisantes. Filipari et Losapio en 1962 (388) notent une baisse de la F.D.P.A. rénale chez le *Rat* après anurie par ligature urétérale. Franz, Franz et Kluthe en 1962 (423) remarquent une activité élevée de la F.D.P.A. dans les glomérules isolés de rein de *Rat* ayant une néphrite de Massugi. Par contre, Nagano et, Schaefer, en 1962 (868) ne trouvent pas de changement de la F.D.P.A. et de la F.P.A. dans le glomérule de rein de *Rat* néphrotique. Velati en 1962 (1265) note une baisse sensible de la F.D.P.A. rénale chez le *Rat* après administration de diurétiques organo-mercuriels ou d'hydrochlorthiazide. Nagano, en 1963 (865), décrit une méthode pour isoler les glomérules et déterminer la F.D.P.A. qui est comparée avec celle du cortex rénal et celle décélée dans les glomérules par les autres auteurs. Ruenauer, Kröner et Stalhb, en 1963 (1084), ne trouvent pas de changement dans la F.D.P.A.

rénale du rein de Rat ou de Cobaye brûlés sur 25 % de la surface du corps. Balestra et Marchiaro en 1964 (70) étudient la F.D.P.A. rénale chez le Rat anesthésié par différents anesthésiques. Garre, de Flora, Mangiarotti et Mangiarotti, en 1965 (448), déterminent l'activité F.D.P.A. dans les reins de Rat, Cobaye et Porc.

— Chez le *Lapin*, Stavè, en 1960 (1163), ne trouve pas de différence marquée dans la F.D.P.A. rénale aux différentes étapes de la croissance. Dieckhoff, Iwanoff, Koch, en 1964 (324, 325) trouvent une baisse de la F.D.P.A. rénale chez le Lapin du 8^e au 12^e jour après la naissance. Cette activité augmente par contre entre les 10^e et 30^e jours lorsque le Lapin est traité au décadurabolin*. Dieckhoff, Cobet, Koch et Munchmeyer, en 1964 (323), provoquent chez le Lapin une néphrite au sérum d'oie et observent une légère variation de la F.D.P.A. rénale. Laboranti (703) en 1964 suit l'évolution de la F.D.P.A. dans les reins présentant des hémorragies.

— Chez le *Porc*, Lindberg, Orstadius et Tanhuanpaa, en 1962 (732), Mendicino et Vasarhely en 1963 (818), recherchent la F.D.P.A. rénale.

— Chez le *Veau*, Friedrich-Freska, Knesser et Börner en 1963 (433) étudient les changements de la F.D.P.A. dans les cellules du rein et dans les cultures de tissus.

— Chez le *Chien*, en 1963, Nagano, Heidland, Klutsch et Hochrein (867) examinent la F.D.P.A. rénale lors d'une hypokaliémie expérimentale.

— Chez l'*Homme*, en 1959, Seibert (1123) note une élévation de l'aldolase dans le sérum après lésion rénale par des médicaments néphrotoxiques. En 1960, Schmidt et Schmidt (1112) étudient la répartition enzymatique de la F.D.P.A. et de la F.P.A. dans le rein humain. Bergamini, Ventura et Piaggi, en 1960 (114) ne notent pas de variations notables de l'aldolasémie, chez des patients atteints d'affections rénales. Coltorti, Ascione, Giusti et Di Simone, en 1962 (262) observent un parallélisme entre l'aldolasurie et la protéinurie chez des patients atteints d'affections rénales. Royer, en 1962 (1071), note les variations de la F.D.P.A. rénale au cours des néphropathies humaines.

4.2. LYASES AGISSANT SUR DES LIAISONS CARBONE-OXYGENE

4.2.1. HYDRO-LYASES

Anhydrase carbonique (A.C.) (4.2.1.1.)

L'anhydrase carbonique (A.C.) carbonate hydrolase, très répandue dans le règne animal, joue un rôle capital dans le métabolisme hydrominéral pulmonaire, rénal, oculaire, stomacal... En 1941, Davenport et Wilhelmi (289) décèlent une quantité importante d'A.C. dans le rein, permettant d'attribuer l'acidose provoquée par l'administration de sulfanilamide à l'inhibition de l'enzyme rénale. En 1942 Höber (585) montre le rôle important que joue l'A.C. dans l'acidification de l'urine. En 1945 Pitts (981) puis Day et Franklin, 1951 (307) suggèrent que cet effet est produit par un échange accéléré d'ions Na^+ et H^+ dans le tubule distal. En outre, ils démontrent la présence de cette enzyme en concentrations importantes dans le cortex rénal chez le Rat, le Chat, le Chien et l'Homme. En 1954, Falbriard (368, 369) étudie les effets inhibiteurs des sulfonamides et de l'acétazolamide sur l'A.C. ainsi que les aspects physiologiques et cliniques de cette inhibition. De semblables recherches ont été réalisées par Herken, 1955 (562), Lang et Varga, 1959 (708), Hodler et Richterich, 1961 (588),

Yata, 1961 (1360), Ionăscu, 1964 (620), Pollak, Mattenheimer et coll., 1965 (989).

— Chez le *Poulet*, Arvy, 1957 (42) constate que l'A.C. rénale de l'embryon augmente avec l'âge.

— Chez la *Souris*, Suzuki et Ogawa en 1963 (1193) remarquent que des injections sous-cutanées de D.L.-aldostérone augmentent l'action de l'A.C. rénale, il en est de même après surrénalectomie ces résultats sont opposés à ceux trouvés chez le Rat.

— Chez le *Rat*, après régime carencé en potassium, Iacobellis, Muntwyler et Griffin en 1954 (613) trouvent une activité anhydrasique carbonique élevée. L'enzyme est stimulée par le cobalt, inhibée par les fluorures, selon Aisenberg et Potter, 1956 (10). Pour Barclay et Singh, 1956 (76) l'A.C. est absente du glomérule isolé de rein de Rat. Muntwyler, Iacobellis et Griffin en 1956 (855) trouvent une baisse de l'A.C. rénale, chez le Rat, après administration de chlorure d'ammonium. Iacobellis, Muntwyler et Griffin en 1957 (615), ne trouvent pas de changement de l'A.C. rénale après surrénalectomie. Vega, en 1958 (1264) montre que l'inhibition de l'A.C. rénale, par l'acétazolamide chez le Rat, n'est pas modifiée par l'administration simultanée d'acétate de désoxycorticostérone. L'effet de l'acétazolamide est rapporté par Arima et Kuriaki, 1959 (39), celui de la vasopressine et de la sérotonine par Baba, 1959 (61). En 1959, Datta et Shepard (298) localisent l'A.C. dans la fraction soluble du rein de Rat, obtenue par fractionnement cellulaire. En 1960, Mustakallio et coll. (856) étudient l'action des diurétiques sur l'anhydrase carbonique rénale et mettent au point une méthode histochimique de détection de l'enzyme dans le cortex de rein de Rat. Bauman, 1961 (97), précise la répartition de l'A.C. rénale. Wacker, Zarkowsky et Burch en 1961 (1300) étudient les variations de l'A.C. survenues dans les reins de rats après la naissance et au cours de la croissance. Jusqu'au 21^e jour il y a peu de changement, puis l'enzyme augmente jusqu'au 56^e jour et se stabilise.

— Chez le *Lapin*, Marro et Rossi, en 1956 (793), étudient l'acétazolamide en tant qu'inhibiteur de l'A.C. sur le rein isolé.

— Chez le *Chien*, en 1955, Iacobellis, Muntwyler et Griffin (614) décèlent une élévation de l'A.C. rénale, après carence en potassium et en chlorure. Barac, en 1956-1957 (73, 74) observe une polyurie par blocage de l'A.C. chez le chien normal ayant reçu une administration d'acétazolamide ou d'aminothiazolamide. Mais après brûlure de l'animal l'A.C. ne répond plus à l'aminothiazolamide. Cette modification de fonctionnement de l'A.C. rénale survenant immédiatement après la brûlure joue vraisemblablement un rôle dans le mécanisme biochimique de l'oligo-anurie provoquée par le traumatisme. En 1958, Schwartz et coll. (1119) étudient la réabsorption des bicarbonates au niveau du tubule rénal après inhibition partielle de l'A.C. par l'acétazolamide.

— Chez l'*Homme*, en 1954, Galeone et Barberis (440) recherchent l'A.C. dans les néphropathies. En 1956, Halikowski et coll. (536) suivent l'A.C. dans la méningite tuberculeuse de l'enfant. L'inhibition de l'A.C. rénale par le chlorothiazide est rapportée par Bergstrom et Bucht, 1958 (120). Carter, Seldin et Teng, 1959 (221) ne constatent pas d'adaptation de l'A.C. rénale à l'acidose respiratoire chronique. L'A.C. rénale est recherchée par Hanley, Jowett, Hilpatick et Platts en 1959 (540), Rector, Seldin, Roberts et Smith, 1960 (1021), Mattenheimer, Pollak et Muehrcke, 1961 (807). Yaffe,

Craig et Fellers en 1960 (1353) trouvent une A.C. rénale normale, chez un malade présentant une acidose rénale. De semblables recherches sont rapportées par Holmgard, 1962 (592), Pollak et Mattenheimer, 1962 (987), Mattenheimer et De Bruin, 1962 (804), Royer, Lestrade, Nordmann et coll., 1962 (1074), Clapp, Watson et Berliner, 1963 (255), Labadie, 1963 (700), Mattenheimer, Pollak et De Bruin, 1964 (806). Lee et Mattenheimer, 1964 (718).

Aconitate hydratase ou Aconitase (4.2.1.3.)

En 1959, Beutler, Blaisdell, Bittenwiesser et Yeh (126) trouvent une baisse de l'aconitase dans le rein de *Rat*, soumis à un régime pauvre en fer. En 1959 Peters (964) recherche les effets de la chlorpromazine sur des préparations de rein de *Cobaye*.

Phosphopyruvate-hydratase ou Enolase (4.2.1.11.)

L'énolase, 2-phosphoglycero-hydrolase, catalyse le passage de l'acide phosphoglycérique à l'acide phosphoenolpyruvique. Au cours de la croissance de l'embryon de *Poulet*, jusqu'à l'âge adulte, Eppenberger, Fellenberg, Richterich et Aebi en 1963 (360) suivent l'activité énelasique rénale. Krebs et Eggleston en 1965 (688) ne trouvent pas de changement notable dans l'activité énelasique du cortex rénal au cours de régimes variés en glucides.

— Chez l'*Homme*, Schmidt et Schmidt, 1960 (1112), 1962 (1113) recherchent les conditions optima de détection de l'énolase rénale.

L et D sérine-déshydratases (4.2.1.13. et 4.2.1.14)

Ces enzymes réalisent la déshydratation de la sérine et réalisent secondairement la désamination en acide pyruvique. Grillo et Fossa en 1963 (509), puis en 1966 (510) étudient la répartition de la L - sérine déshydratase et de la D - sérine déshydratase dans les reins de Mammifères, Oiseau, Reptile, Amphibien, Poisson. Seuls les reins de Lézard ne contiennent pas la L-sérine-déshydratase, les reins d'Anguille ne contiennent ni la L ni la D-sérine déshydrase. En 1965 (511), Grillo, Fossa et Coghe démontrent la présence d'une D-sérine déshydratase très active, dans les reins de Poulet et purifient partiellement celle-ci.

Acide-D-amino-lévilinique déshydratase

En 1964 (1210) Tancioni note une élévation de l'activité acide-amino-lévilinique déshydratasique dans les préparations de rein de *Rat* et de *Lapin* atteints de porphyrie.

4.3. LYASES AGISSANT SUR LES LIAISONS CARBONE-AZOTE

4.3.2. AMIDINE-LYASES

Argininosuccinate lyase ou Argininosuccinase (4.3.2.1.)

En 1963, Tamir et Ratner (1208) ont mis en évidence, dans le rein de *Poulet*, la présence d'argininosuccinase ou argininosuccinate arginine-lyase.

4.4. LYASES AGISSANT SUR LES LIAISONS CARBONE-SOUFRE

Cystéine-désulfurase (4.4.1.1.)

En 1950, Rutemburg, Gofstein et Seligman (1086) introduisent l'usage du tétrazolium BT pour l'étude histochimique du tissu rénal, puis en 1954 (75) Barclay et Singh démontrent histochimiquement la présence de l'enzyme dans le glomérule par une méthode utilisant le néotétrazolium. Ceci est confirmé en 1960 (308) par Deane, Barnett et Seligman.

CHAPITRE VI

ISOMERASES

5.1. RACEMASES ET EPIMERASES

5.1.1 ISOMERASES AGISSANT SUR LES ACIDES AMINES ET LEURS DERIVES

Isomérases des acides aminés (5.1.1.1. à 5.1.1.8.)

En 1961, de Gasquet et Lowy (450) constatent que certains D-amino-acides sont inversés par des homogénats de rein de *Rat*. Ces auteurs (449) étudient ensuite les effets des nucléotides adényliques sur l'inversion *in vitro* des D-aminoacides.

5.1.3. ISOMERASES AGISSANT SUR LES GLUCIDES ET LEURS DERIVES

Aldose - 1 - épimérase ou Mutarotase (5.1.3.3.)

— Chez le *Rat*, cette enzyme a été étudiée dans le rein par Keston, 1954 (663), puis en 1964 et 1965 par Bailey et coll. (67, 69). D'après ces auteurs (66, 68) cette activité enzymatique est inhibée par certains sucres.

— Chez le *Porc*, en 1963, Chase, Lapedes et Von Meier (234) étudient les inhibiteurs de la mutarotase rénale, tels que le glucose, l'urée, la guanidine. En 1964, Li, Chase et Lapedes (729) étudient la mutarotation du glucose, catalysée par la mutarotase rénale purifiée. Li, en 1965 (728) précise la technique de cette purification.

5.3. OXYDOREDUCTASES INTRAMOLECULAIRES

5.3.1. ISOMERASES AGISSANT SUR LA CONVERSION ALDOSE- CETOSE

Triose-phosphate-isomérase (5.3.1.1.)

Chez l'*Homme*, en 1962, Schmidt et Schmidt (1113) recherchent les conditions optima pour l'essai de la triose-phosphate-isomérase rénale.

Ribose-5-phosphate isomérase (5.3.1.6.)

En 1958, Lang et Hartmann (707) étudient la ribose-5-phosphate isomérase dans les noyaux cellulaires isolés de rein de *Truite*.

Glucose-6-phosphate isomérase (5.3.1.9.)

La glucose-6-phosphate isomérase ou phosphohexose-isomérase (P.H.I.) convertit le glucose-6-phosphate en fructose-6-phosphate.

— Chez les *Poissons* salmonés, en 1963, McLeod et coll. (765) trouvent une faible activité P.H.I. dans le rein.

— Chez le *Poulet*, Eppenberger et coll. en 1963 (360) étudient l'ontogénèse de la P.H.I. rénale au cours de la croissance.

— Chez la *Grenouille*, la *Vipère* et le *Cobaye*, Martin, 1965 (795), Dastugue, Bastide, Martin, 1965 (296) recherchent la P.H.I. rénale.

— Chez le *Rat*, Mustakallio, Pitkanen et Nikkila en 1960 (856) étudient l'effet des diurétiques sur la P.H.I. du rein et sa détermination quantitative. En 1961 Weber (1312) décèle la P.H.I. en quantité importante dans le cortex rénal.

— Chez le *Lapin*, en 1964, Stave (1165) trouve une activité P.H.I. rénale plus forte au cours de la première période de la vie que chez l'animal adulte.

CHAPITRE VII

LIGASES

Les ligases catalysent l'union de deux molécules couplées avec la scission d'un pyrophosphate provenant de l'A.T.P. Ces enzymes sont encore appelées synthésases ou synthétases.

6.2. LIGASES FORMANT DES LIAISONS CARBONE-SOUFRE

6.2.1. ACIDE-THIOL LIGASES

Succinyl-Co A synthétase ou Succino - thio - kinase (6.2.1.4. et 6.2.1.5.)

Mazumder, Sanadi et Rodwell en 1960 (809) purifient la succino-thio-kinase du cortex rénal de *Porc*.

6.3. LIGASES FORMANT DES LIAISONS CARBONE-AZOTE

6.3.1. AMIDE - SYNTHETASES

Glutamine-synthétase (6.3.1.2.)

En 1964, Wu (1348) étudie les variations de la glutamine-synthétase chez le *Rat* après hépatectomie partielle. L'activité enzymatique rénale n'est pas modifiée, par contre, elle s'élève lorsque le *Rat* est soumis à un régime pauvre en protéines.

6.3.3. CYCLO-LIGASES

Acide-5-phosphoribosyl-imidazolacétique-synthétase (6.3.3.1.)

Crowley, en 1964 (286) observe la formation de l'acide ribosylimidazolacétique et de l'acide 5-phosphoribosylimidazolacétique dans les préparations de coupes de tissu de rein de *Rat*.

6.3.4. AUTRES LIGASES CARBONE-AZOTE

Arginino-succinate-synthétase (6.3.4.5.)

Tamir et Ratner, en 1963 (1208) mettent en évidence la présence d'arginino-succinate-synthétase dans le rein de Poulet.

SYNTHETASES DIVERSES

Arginine-synthétase

Hutchinson et Labby en 1964 (612) trouvent une baisse de l'activité arginine-synthétasique dans le rein de *Rat* soumis à un régime carencé en protéines.

Acide ornithinique-synthétase

McGilvery et Cohen (762) en 1950, trouvent que les homogénats de rein de *Poulet* convertissent les N⁻² et N⁻⁶ p. aminobenzoylornithines en acide di-aroyl-ornithinique.

D.N.A. - synthétase

Chez le *Rat*, Main, Cole et Walwick en 1962 (774) montrent l'inhibition par les rayons X du développement des enzymes rénales catalysant la synthèse de l'acide désoxyribonucléique *in vitro*.

Désoxythymidylate-synthétase

En 1965, Frearson (424) étudie l'activité désoxythymidylate-synthétasique des cellules animales infectées par des virus.

Citrate-synthétase

Pollak, Mattenheimer, De Bruin et Weinman en 1965 (989) ne trouvent pas de changement dans l'activité de la citrate-synthétase du rein de *Chien*, après administration de chlorure d'ammonium pendant une période de 7 jours.

CHAPITRE VIII

ENZYMES ET METABOLISMES

Le tissu rénal a la particularité de posséder un métabolisme tissulaire très intense ainsi que l'a précisé Sevelova 1963 (1131) dans une revue consacrée aux enzymes rénales. Ce métabolisme accentué n'est possible que grâce à un parfait approvisionnement en oxygène et à la présence de nombreux systèmes enzymatiques. Parmi les auteurs ayant réalisé des monographies sur les enzymes rénales et leurs interférences métaboliques nous devons citer : Barclay et coll., 1956 (76), Deane et coll., 1960 (308), Mustakallio et coll., 1960 (856), Schmidt et Schmidt, 1960 (1112), Pollak et coll., 1962 (987), Royer et coll., 1962, 1964 (1073, 1074), Eppenberger et coll., 1963 (360).

1 - Activité respiratoire et Enzymes du Cycle de Krebs

a) *Activité respiratoire*

L'examen de l'activité respiratoire rénale n'a pas donné lieu à de très nombreuses recherches que l'on peut expliquer par les difficultés rencontrées par certains dans les techniques manométriques. Cette activité respiratoire semble varier selon les espèces. Ainsi Brown et Scholefield, 1953 (181), observent, en présence d'acides gras à chaînes linéaires et de groupements thiols, une baisse de l'activité respiratoire des coupes de reins, chez le Rat et la Souris et une élévation de cette activité chez le Cobaye. Skolnik, Takacs et Szende, 1966 (1150), notent que la respiration des coupes de rein de Rat est fortement influencée par l'hypoxie après néphrite par administration d'endotoxine d'*aspergillus fumigatus* à des souris. Lee, Coe et Freeman (717) constatent, en 1965, une baisse de l'activité respiratoire des coupes et des homogénats de rein. L'activité respiratoire du cortex rénal isolé, a été étudié chez les mammifères par Joanny, Corriol et Hillman dès 1965 (629). D'une façon générale, ainsi que l'on montré Migone et coll., 1963 (833) la consommation rénale d'oxygène correspond à 10 % de celle de l'organisme ; cette consommation est abaissée dans les états de choc.

b) *Le cycle de Krebs*

Le rein possède également les enzymes du cycle de Krebs : pyruvate-oxydase, enzyme condensant, cis-aconitase, isocitric-déshydrogénase, α -cétoglutarate-déshydrogénase, succinate-déshydrogénase, fumarase, malico-déshydrogénase. Lang et Weyland, en 1955 (709) suivent la dégradation de la rutine et de la quercétine par le système cyclophorasiqùe rénal, mais leurs recherches n'apportent pas d'indications sur le mécanisme de transformation de ces facteurs vitaminiques P.

— Chez la *Grenouille*, Karnovsky et Himmelhoch, 1961 (644) signalent la grande activité des enzymes du cycle de Krebs dans les tubules rénaux.

— Chez le *Rat*, Shore et Shore, 1960 (1141), après intoxication au chlorure mercurique, montrent que l'activité métabolique rénale du cycle de Krebs est moins perturbée chez les animaux nourris au saccharose que chez ceux nourris aux choux. Hess, 1960 (567) constate une baisse des enzymes du cycle de Krebs dans le rein de Rat après néphrite à l'aminonucléoside. Rahman, Grollman et Packer, 1961 (1005) constatent une réduction du catabolisme citrique chez le Rat rendu hypertensif. Deux heures après néphrectomie chez le Rat, Simpson, 1963 (1148), décèle une élévation du taux de citrate plasmatique. Metcoff, Kaiser et Spargo (821) en 1963, observent des déficiences enzymatiques lors de néphrites à l'aminonucléoside dans les reins de Rat à l'entrée dans le cycle de Krebs des métabolites de la glycolyse.

— Chez le *Lapin*, Taggart, Angielski et Morell en 1962 (1202) trouvent que les coupes ou les homogénats de rein peuvent métaboliser le malate en $^{14}\text{CO}_2$.

— Chez le *Chien*, le cycle citrique rénal a été étudié par Mattenheimer, Pollak, De Bruin, 1964 (806). Mais ce sont Pausescu, Bérionade et Plesoianu, 1964 (948) qui ont constaté que le séjour de l'animal à des températures de -8° — -10° C se traduisait par une perturbation des réactions aérobies du cycle de Krebs du cortex rénal. Pellet et Cier, 1965 (956) pensent que les variations de pH agissent sur la réabsorption tubulaire du citrate par l'intermédiaire de modifications du cycle citrique intracellulaire dans le rein de Chien.

2 - Métabolisme glucidique

En 1961, Weber (1312) a étudié, par la méthode des homogénats de cellules, les principales enzymes du métabolisme glucidique du cortex rénal et il conclut à l'importance de ce métabolisme dans cet organe. Les changements d'activité des enzymes du métabolisme glucidique rénal ont été étudiés au cours de l'ontogénèse, dans les divers états physio-pathologiques, lors de l'administration de diurétiques. Il est fortement abaissé dans les états inflammatoires, Sevelova, 1963 (1131). Dans les états de choc, ainsi que le rapportent Migone et coll., 1963 (833) la glycolyse rénale est freinée ainsi que le catabolisme oxydatif du glucose.

A - Les enzymes du catabolisme glucidique

a) La glycolyse d'Embden-Meyerhof :

Cette glycolyse met en jeu toutes les enzymes de la chaîne : phosphorylase, phosphoglucomutase, hexokinase, phosphohexose-isomérase, phosphofructokinase, diphosphofructose-aldolase, phosphotriose-isomérase, glycérphosphate - déshydrogénase, phosphoglyceraldéhyde - déshydrogénase, phosphoglycérokinase, phosphoglycéromutase, énalase, phosphoénolpyruvate kinase, lacticodéshydrogénase, ainsi que nous l'avions vu antérieurement. Pratiquement, toutes les enzymes qui catalysent la glycolyse ont été mises en évidence dans les reins, Sevelova, 1963 (1131).

Il a été observé, ainsi que le rapporte cet auteur, les différences quantitatives d'activité enzymatique dans les diverses parties du néphron. De plus, le taux rénal de certaines enzymes figure parmi le plus élevé des différents tissus ; tel est le cas pour la lacticodéshydrogénase, West, 1958

(1327). La fructose diphosphoaldolase rénale présente une très forte activité, Schapira, 1961 (1103). Certains auteurs ont examiné l'aspect global de cette glycolyse .

— Chez la *Grenouille*, en 1961, Karnovsky et Himmelhoch (644) notent une importante activité glycolytique au niveau des tubes du néphron. Il en est de même pour McLeod, Jonas et Roberts, 1963 (765) chez les poissons. Lee en 1963 (716) étudie le mécanisme de la glycolyse dans les reins de *Souris* porteuse de tumeur d'Ehrlich et la consommation du taux d'oxygène après traitement hormonal.

— Chez le *Rat*, la glycolyse anaérobie passe par un maximum juste avant la naissance et diminue par la suite, ainsi que le signalent Cotting et McGance, 1946 (278). La glycolyse rénale a été étudiée chez le *Rat*, le *Porc* et le *Bœuf* en 1962 par Kostiukovskaia et Rozenfeld (686), en 1964 par Linke (733), en 1962 chez le *Rat* et la *Souris* par Fellenberg, Eppenberger et coll. (379), en 1964, 1965 par Wu (1349, 1350) ; chez le *Rat* par Mandel en 1965 (783), Robinson, Price et Dance, 1967 (1046). Gordon a noté en 1965 (492) l'influence inhibitrice de l'ouabaïne sur le transport du glucose et sur son métabolisme dans le rein de *Rat*.

— Chez le *Lapin*, Migone et coll., 1957 (831) suivent les variations des enzymes glycolytiques durant le choc expérimental.

— Chez l'*Homme*, Shonk (1140) en 1964 décrit une méthode permettant l'étude de la glycolyse sur un échantillon de tissu rénal. Cartier, Leroux et Marchand, 1967 (222) décrivent de nombreuses techniques de dosage des enzymes de la glycolyse dans le tissu rénal humain.

b) Le shunt des hexoses - monophosphates :

Les enzymes du catabolisme oxydatif sont toutes représentées dans le rein, en particulier la glucose-6-phosphate déshydrogénase et la phospho-6-gluconate-déshydrogénase, ce qui va de pair avec la richesse du rein en N.A.D.P.H₂. Sevelova, 1963 (360). Les enzymes du cycle des pentoses ont été particulièrement étudiées par Newburgh et Cheldelin, 1956 (886) dans le rein de *Lapin*, puis par Hess, 1959 (566) quant à leur aspect histo-chimique. Dans le rein de *Porc*, Ashwell, Kanfer et Burns, 1959 (51) purifient la L-gulonique déshydrogénase qui catalyse la formation de L-xylulose à partir de l'acide gulonique. Remarquons que chez le *Rat*, Strubelt en 1964 (1185) n'a pas trouvé d'activation du catabolisme oxydatif rénal, après injection de dinitrophénol ou d'isoprotérénol. Chez le même animal, Hess en 1960 (567) suit histo-chimiquement les enzymes du système oxydatif rénal lors de néphropathies expérimentales. Dès 1959, Ashwell, Kanfer et Burns (51) avaient noté la formation de xylulose lors du métabolisme rénal chez le *Bœuf*.

B - Enzymes de l'anabolisme glucidique

Si les étapes du catabolisme glucidique ont suscité de nombreux travaux, l'attention des auteurs semble s'être peu appesantie sur la possibilité de synthèses en ce domaine. Signalons cependant que McCann et coll., 1958, 1961 (759, 760) puis Krebs, Speake et Hems ont examiné en 1965 (689) l'action accélératrice des corps cétoniques et des acides gras dans la glucogénèse rénale.

3 - Métabolisme lipidique

Le métabolisme lipidique n'a été que peu étudié dans le rein. Des changements de son activité ont été cependant constatés dans les néphrites expérimentales, les hydronéphroses et les états de choc, Sevelova, 1963 (1131).

A - Enzymes du catabolisme lipidique

Nous avons signalé dans la partie analytique de ce travail, les nombreuses recherches relatives aux lipases - aliestérases et aux autres enzymes du catabolisme lipidique. Migone et coll., 1963 (833) signalent une nette diminution de ce catabolisme rénal, chez le Lapin, lors des états de choc. Eccles et coll., 1962 (350) notent un accroissement du métabolisme rénal des stéroïdes et des hormones stéroïques après irradiation du Rat aux R.X.. Bode et Klingenberg, 1964 (149) remarquent que la carnitine accroît le métabolisme des acides gras dans le cortex rénal de Rat. Stevenson et Dutton, 1962 (1174) puis Panagiotis et Berliner, 1965 (932) rapportent une étude de la glucuroconjugaison des stéroïdes dans le tissu rénal. Thomson et O'Connor, 1966 (1222) examinent dans le même sens le problème de la sulfoconjugaison.

B - Enzymes de l'anabolisme lipidique

En 1959, Brown (175) a montré que le rein de Rat peut effectuer la biosynthèse du coenzyme A dont on connaît l'importance métabolique, en particulier dans l'anabolisme lipidique. Chez le Rat âgé, Nikitin et Martynenko, 1963 (891) décèlent une baisse de la teneur en coenzyme A. Tinker et Hanahan, 1966 (1224) étudient le métabolisme des phospholipides dans le cortex rénal de Lapin. En 1965, Glomset et Kaplan (476) montrent que le cholestérol peut être estérifié par des acides gras-transférases présentes dans le plasma sanguin et à un degré moindre dans les tissus, tels le rein de Rat.

4 - Métabolisme protidique

A - Enzymes du catabolisme protidique

Le nombre des enzymes susceptibles d'intervenir dans le catabolisme des protides et décelées dans le rein est considérable. L'enzyme la plus importante est la glutaminase I qui préside à la production d'ammoniaque. Nous avons déjà vu la présence d'histaminase, d'acides-décarboxylases, d'amino-acides-déshydrogénases, de peptidases et de protéases, de désaminases, de transaminases, de transamidinases, d'ornithine-carbamyl-transférase, de rénine, etc... Dans les états de choc, Migone et coll., 1963 (830) notent dans le rein une élévation des transaminases et des peptidases, une diminution de l'arginase. Ceci vient confirmer les conclusions de Linari, Piccoli, Emanuelli et Coscia, 1962 (731) qui avaient décelé après intoxication saturnine un hypercatabolisme protidique.

Le rein possède les enzymes intervenant dans l'excrétion de l'ammoniaque, dans la formation de l'urée, dans la production d'amines biologiquement importantes (sérotonine, histamine) dans la transformation des protéines et de leurs produits de scission, dans les variations de la pression sanguine (rénine). Sevelova, 1963 (1131).

B - Enzymes de l'anabolisme protidique

A l'aide d'éléments marqués au ^{14}C , Gerber et coll., 1962 (455) examinent la biosynthèse de la créatine dans le rein de Rat perfusé.

C - Enzymes du métabolisme des acides nucléiques et des nucléotides

Plusieurs auteurs ont examiné les ribonucléases, la 5-nucléotidase, les désaminases de l'acide adénylique, de l'adénosine, de l'adénine et de la guanine ainsi que l'a rapporté Sevelova, 1963 (1131), et ainsi que nous l'avons vu plus haut.

5 - Métabolismes divers

Le *transport actif* de certaines substances est attribué à l'A.T.P. ase, Sevelova, 1963 (1131).

On connaît bien le rôle joué dans les reins par l'anhydrase carbonique dans le mécanisme de résorption du sodium et dans l'élimination de l'eau, McFarland et Sanui, 1963 (761). En 1966, Gordon (493) décrit les effets du potassium et de la choline sur le métabolisme des coupes de rein de Rat.

6 - Enzymes et métabolismes pathologiques

Ainsi que l'a rappelé Sevelova en 1963 (1131), le terme d'enzymopathie rénale peut s'appliquer au syndrome de Fanconi, à la glycogénose de Gierke, à la goutte. « Dans d'autres maladies, on ne connaît pas encore de troubles enzymatiques proprement dits. On suppose une déficience des systèmes enzymatiques agissant lors de la résorption de substances dans les cellules tubulaires ».

Pour ce qui est du retentissement enzymatique humoral des maladies rénales, ainsi que le rapporte Sevelova, 1963 (1131), la première constatation a été faite en 1909 lorsque Wohlgemuth a suivi l'élévation de l'amylose sérique et sa baisse urinaire dans les troubles rénaux. Mais selon Sevelova « l'analyse enzymologique du sérum sanguin lors de maladies rénales n'a guère d'importance dans le diagnostic, les variations des enzymes étant dans l'ensemble peu caractéristiques et sans importance. Plus importante à cet effet semble être l'observation de l'activité des enzymes dans l'urine ». Cependant « à l'heure actuelle, le mode de pénétration des enzymes dans l'urine lors de maladies des reins n'est pas entièrement clair. D'après certaines observations, les enzymes pénétreraient dans l'urine à partir du sérum, à travers le filtre rénal endommagé qui, normalement ne laisse pas passer la plupart des enzymes à haut poids moléculaire. Par contre, Rosalki et Wilkinson, 1959 (1058), se basant sur leurs observations, estiment que les enzymes sont mises en liberté directement à partir du tissu rénal endommagé ». En 1957, Yoshida (1362) examine les interférences fonctions rénales et enzymes. Tanaka, 1962 (1209) fait une étude comparative des réactions enzymatiques dans le rein pathologique humain obtenu par biopsie. Wolstenholme et Cameron, 1961 (1343) consacrent un ouvrage à la biopsie rénale. Matray, 1963 (802) examine quelques problèmes biochimiques et enzymatiques posés par l'étude des fonctions de la médulla rénale. Citons enfin, Burghelle et Rugendorff, 1966 (194) qui dans leur ouvrage « le rein des états de choc » consacrent un chapitre au métabolisme rénal.

DEUXIÈME PARTIE

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

Les substrats purissimes utilisés au cours de notre expérimentation ont été fournis par les Laboratoires :

- *B.D.H. Laboratory Chemicals Division, Poole, England.*
- *Boehringer - Soehne, Mannheim, Germany.*
- *Fluka A.G. Buchs S.G., Switzerland.*
- *Lights's, Colnbrook, Bucks, England.*
- *Merck E., Darmstadt, Germany.*
- *Nutritional Biochemicals Corporation, Cleveland, Ohio, U.S.A.*
- *Sigma Chemical Company, Saint-Louis, Missouri, U.S.A.*

CHAPITRE PREMIER

GENERALITES

I - Animaux et traitements expérimentaux

Les *animaux* utilisés (souris albinos Swiss et rats albinos Wistar) proviennent du Centre d'élevage du C.N.R.S. (*). Ils sont entreposés à l'animalerie où ils reçoivent une alimentation standard équilibrée (Provende Extra-Labo, eau fraîche à volonté).

L'intoxication expérimentale au nitrate d'uranyle est réalisée par injection intra-péritonéale unique de nitrate d'uranyle R.P. cristallisé à 6 H₂O en solution dans du soluté de chlorure de sodium à 9 g p. 1000. Chez la Souris il est administré 1 ml de solution à 400 mg p. litre, par 20 g de poids corporel ; chez le Rat il est utilisé 1 ml de solution à 2 g p. litre, par 100 g de poids corporel.

Les animaux sont sacrifiés 0, 24, 48, 72 et 96 heures après l'injection. Les reins sont immédiatement prélevés.

Il a été tenu compte des observations de Voegtlin et Hodge (1280) qui indiquent que la toxicité du nitrate d'uranyle peut varier avec l'âge et le sexe chez le Rat et chez la Souris. Les D.L. 50, par voie intra-péritonéale, relevées par ces auteurs sont respectivement, en mg par kg, Rat mâle : 305, Rat femelle : 355 ; Souris mâle : 52,8, Souris femelle : 42,2 à 50,6. Nous n'utiliserons donc en pratique que des mâles de poids déterminé (Rat 180 ± 10 g, Souris $25 \pm 1,5$ g) et de même âge (jeunes adultes). Les sacrifices n'ont pas été réalisés au delà du 4^e jour suivant le début de l'intoxication, car des essais réalisés sur 8 jours nous ont donné une létalité notable et assez inconstante, alors qu'elle est pratiquement très réduite durant les 5 premiers jours de l'expérimentation.

II - Prélèvements et préparations enzymatiques

1) Préparations destinées à l'étude biochimique macroscopique :

— Les reins soigneusement isolés sont pesés rapidement puis homogénéisés durant 30 secondes dans l'eau glacée à l'« Ultra-Turrax » T.P. 18 (**).

(*) Centre de sélection et d'élevage des animaux de laboratoire, C.N.R.S., 5, rue Gustave-Vatonne, Gif-sur-Yvette, Seine-et-Oise.

(**) « Ultra-Turrax », licence du Pr Willems, Janke et Kunkel, Staufen, Allemagne ; importé par Labo-Moderne, 6, rue de la Vrillière, Paris 1^{er}.

— Le sang est prélevé, avant le sacrifice de l'animal par ponction cardiaque et recueilli sur héparine sèche (1 mg pour 10 ml). Ces prélèvements ne seront effectués que chez le Rat.

— Les premiers essais effectués sur les urines recueillies à l'aide de cages à métabolisme ont donné des résultats trop dispersés. Cela nous a amené à restreindre notre étude aux activités des préparations précitées.

2) Préparations destinées à l'étude histo-enzymologique :

— Les reins, très rapidement prélevés, sont immergés dans une coupelle contenant le fixateur, coupés longitudinalement selon un plan passant par le hile, à l'aide d'une lame de rasoir, puis transvasés avec le fixateur dans le flacon de fixation.

III - Etude histologique des lésions

— **PRINCIPE** : Les reins de Rat ou de Souris fixés au liquide de Bouin sont inclus en paraffine et coupés. Les colorations sont effectuées par hémalum-éosine-orange et par la technique à l'azan selon Heidenhain (559).

— REACTIFS :

— *Liquide de Bouin* : soluté officinal de formol 10 g ; solution saturée d'acide picrique 37 g ; acide acétique 2 g.

— *Alcool* : à 60°, à 90°, et à 100°.

— *Xylol*.

— *Baume du Canada*.

— *Hémalum* : alun de potasse 10 g p. 100 ml d'eau ; porter ébullition ; ajouter 0,20 g d'hémateine ; refroidir, filtrer, ajouter 2 p. 100 d'acide acétique.

— *Eosine* : solution aqueuse à 1 p. 100.

— *Orange G* : solution aqueuse à 2 p. 100.

— *Azocarmin* : azocarmin B 0,1 g ; acide acétique 5 ml ; eau distillée 100 ml.

— *Acide phosphotungstique* : solution aqueuse à 5 p. 100.

— *Bleu d'aniline - Orange G* : Bleu d'aniline 0,2 g ; orange G 0,4 g ; acide acétique 1 ml ; eau distillée 100 ml.

— MODE OPERATOIRE :

Après 12 à 24 heures de fixation, les reins sont inclus en paraffine après déshydratation. Ils sont coupés au microtome et les coupes sont collées sur lame. Elles sont ensuite déparaffinées au xylol et les colorations sont effectuées après rehydratation. Les montages des coupes colorées sont alors réalisés après déshydratation. L'examen histologique des tissus est alors pratiqué.

— RESULTATS :

Les lésions histologiques observées sont très voisines chez le Rat et chez la Souris. Après administration de nitrate d'uranyle, on observe au niveau du rein, 24 heures après l'injection des images de tubulonéphrites « épithéliales » toxiques, avec lésions dans certains territoires du parenchyme, altérations des parois des tubes contournés, exsudation massive (cylindres) dans les lumières tubulaires. Au niveau des glomérules, les lésions sont moins sensibles, on observe une simple congestion vasculaire.

Les mêmes aspects se retrouvent 48-72 et 96 heures après l'injection de nitrate d'uranyle. Dans certains territoires il est objectivé des tubes en voie de régénération.

Ces résultats sont en accord avec les observations des principaux auteurs ayant étudié ces phénomènes en particulier : Dodel et Dastugue (332), Bencosme et coll. (110), Coupland (279), Graev et Innocenti (499), Kork et coll. (684), Porter et coll. (991), Stoeber et coll. (1176), Stone et coll. (1179), Wachstein et coll. (1288), Warter et coll. (1310).

Il faut ajouter que la néphrite au nitrate d'uranyle se traduit par une inhibition des enzymes SH-dépendantes des tubes contournés proximaux, Black 1962 (141). Elle est accompagnée d'acidose, d'hépatite, de glycosurie, d'albuminurie.

IV - Teneur en protéines et poids des reins

Il nous a paru intéressant de suivre dans les homogénats de reins de Rat et de Souris les variations de la teneur en protéines biurétiques pour établir une comparaison avec les variations des activités enzymatiques. Nous avons fait appel à la méthode de Gornall, décrite par Fleury (410)

— PRINCIPE :

Les protéines biurétiques donnent en présence du réactif cuprotartrique une coloration violette stable, appréciable au photocolorimètre à 540 m μ .

— REACTIFS :

— *Solution protéique* à doser diluée à concentration convenable (0 à 6 g p. litre).

— *Réactif cuprotartrique de Gornall* : sulfate de cuivre 1,5 g ; tartrate double de sodium et de potassium 6 g ; soude en pastilles exempte de carbonate (soude + eau à parties égales, filtrer) 30 g ; iodure de potassium 1 g ; eau distillée qsp 1000 ml, à conserver à l'obscurité dans un flacon de polythène.

— MODE OPERATOIRE :

Dosage : Mélanger 2 ml de solution protéique à doser et 8 ml de réactif de Gornall. Abandonner 30 minutes à la température du Laboratoire. Apprécier la coloration au photocolorimètre à 540 m μ . Un tube témoin est préparé en remplaçant la solution à doser par une quantité équivalente d'eau distillée.

Etalonnage : La déviation obtenue est comparée à celle des tubes témoins d'une gamme étalon en solution d'albumine à 1/100, réactif Stalabo (*) ; soit quatre tubes renfermant chacun 2 ml de cette solution d'albumine diluée respectivement en 1/2, 1/4, 1/6 et 1/12 et additionnés de 8 ml de réactif de Gornall.

— RESULTATS :

Les résultats moyens obtenus figurent dans le tableau ci-joint, ils seront éventuellement rappelés dans les chapitres suivants. Les moyennes obtenues sont accompagnées de l'écart standard σ .

(*) Solution titrée et stabilisée d'albumine à 1 p. 100 Stalabo : Laboratoires Cooper, Melun, Seine-et-Marne.

Tableau 1 : Protéines biurétiques et poids des reins

Nombre d'animaux		165		85		85		84		90	
Temps écoulé (heures) depuis le début de l'intoxication		0		24		48		72		96	
		M	σ	M	σ	M	σ	M	σ	M	σ
Protéines biurétiques en g p. litre	Rat (homogénat au 1/50)	3,56	0,41	3,18	0,44	3,04	0,27	3,29	0,46	3,39	0,47
	Souris (homogénat au 1/20)	3,18	0,05	2,68	0,25	2,89	0,05	2,87	0,05	3,07	0,07
Poids des 2 reins	Rat (g)	1,41	0,16	1,46	0,18	1,53	0,19	1,60	0,20	1,64	0,19
	Souris (g)	0,64	0,11	0,67	0,12	0,71	0,11	0,75	0,13	0,78	0,15

Nous observons une baisse sensible de la teneur en protéines biurétiques dans les homogénats de reins de Rat et de Souris dès le premier jour de l'intoxication, avec une tendance progressive au retour à la normale vers le quatrième jour suivant l'intoxication. Le poids des reins présente une élévation sensible.

V - Dosages des acides ribonucléique (A.R.N.) et désoxyribonucléique (A.D.N.)

Après extraction l'A.D.N. est dosé par la réaction à la diphenylamine et l'A.R.N. par la réaction à l'orcinol.

1 - Extraction dans les tissus pour le dosage de l'A.D.N. et de l'A.R.N. *Méthode de Schneider (1114) modifiée par Kulka (695).*

Les tissus sont homogénéisés dans 20 à 100 volumes d'acide trichloracétique à 5 p. 100 selon la teneur en A.D.N. ou A.R.N. Laisser ensuite une heure à 0° C puis centrifuger à 450 g, 1.500 à 2.000 t/mn. pendant cinq minutes, décanter le surnageant. Le précipité est remis en suspension (pour le laver) avec un volume d'acide trichloracétique à 5 p. 100 égal à celui utilisé pour l'homogénat. Centrifuger, décanter le surnageant. On garde à 20° C le précipité si on veut le conserver avant l'analyse ou on l'utilise extemporanément. Le précipité est alors traité rigoureusement avec la même dilution que celle utilisée pour faire l'homogénat soit 20 à 100 volumes d'acide trichloracétique à 5 p. 100. Porter le tout à + 90° C pendant 15 minutes. Centrifuger à 450 g pendant cinq minutes. Doser l'A.D.N. et l'A.R.N. sur le surnageant ou sur des dilutions de ce surnageant.

II - Dosage de l'A.D.N. par la réaction à la diphenylamine selon Dische (330).

PRINCIPE :

La diphenylamine donne une coloration bleue avec les 2-deoxypentoses.

REACTIFS :

— *Réactif de Dische à la diphenylamine* : dissoudre 1 g de diphenylamine dans 100 ml d'acide acétique glacial très pur et ajouter 2,75 ml de SO_3H_2 concentré pur à 100 ml de solution de diphenylamine (se conserve peu, refaire tous les 2 jours).

— *Solution étalon d'A.D.N. à 0,10 g p. 100* dans l'eau distillée (conserver à $+ 4^\circ \text{C}$) (A.D.N. polymérisé NBCO : Desoxyribonucléic acid highly polymerised NBCO : flacons 0,100).

MODE OPERATOIRE :

Prélever : 1 volume de solution d'A.D.N. (2ml) et 2 volumes de réactif à la diphenylamine (4ml). Le mélange est chauffé à 100°C pendant au moins 10 minutes. On obtient une coloration bleue très stable, on laisse refroidir et l'on mesure au photocolorimètre à 595 $\text{m}\mu$.

Etalonnage : Diluer au demi la solution étalon d'A.D.N. par un égal volume d'acide trichloracétique à 10 p. 100. Porter alors le mélange 15 minutes au B.M. à $+ 90^\circ \text{C}$. Utiliser 0 ; 0,4 ; 0,8 ; 1,2 ; 1,6 ; et 2 ml de solution étalon d'A.D.N. préalablement diluée au demi par l'acide trichloracétique comme cela a été vu plus haut, et eau distillée qsp 2 ml ; traiter comme la solution d'A.D.N. à doser. Cette gamme correspond à 0 ; 0,1 ; 0,2 ; 0,3 ; 0,4 ; 0,5 mg d'A.D.N. dans 1 ml de solution à doser.

III - Dosage de l'A.R.N. par la réaction à l'orcinol selon Mejbaum (815)

PRINCIPE :

Le dosage de l'acide ribonucléique est basé sur la réaction du pentose (ribose) avec l'orcinol en présence d'un catalyseur FeCl_3 employé par Bial. Il existe plusieurs modifications se rapportant aux concentrations en HCl , FeCl_3 et orcinol. La modification proposée par Mejbaum est une des plus employées.

REACTIFS :

— *Réactif de Mejbaum à l'orcinol* (à refaire tous les jours) modifié comme suit : Solution mère de FeCl_3 : 1 ml sol. FeCl_3 (Prolabo R.P. à 28 p. 100, $d = 1,26$) dans qsp 10 ml d' HCl concentré.

Mélanger : 1,7 ml de solution mère ainsi obtenue ; 0,100 g d'orcinol très pur ; HCl concentré qsp 100 ml.

— *Solution aqueuse étalon d'A.R.N.* : (NBCO Ribose nucleic acid reagent grade NBCO, flacons 25 g ; P.M. = 1303,8 ; N = 16,3 ; P = 9,5 ; N/P = 1,7) à 0,050 g p. 100, pour dissoudre, mettre 5 ml de NaOH N/10.

MODE OPERATOIRE :

Prélever : 1 volume de solution d'A.R.N. à doser (2,5 ml) et 1 volume de réactif (2,5 ml). Porter 20 minutes au bain-marie bouillant, on obtient une coloration verte.

Refroidir et mesurer l'absorption à 670 $\text{m}\mu$.

Etalonnage : Diluer au demi la solution étalon d'A.R.N. par un égal volume d'acide trichloracétique à 10 p. 100 ; la porter alors 15 minutes au B. M. à $+ 90^\circ \text{C}$. Utiliser 0 ; 0,5 ; 1 ; 1,5 ; 2 ; 2,5 ml de solution étalon d'A.R.N. ainsi diluée au demi et de l'eau distillée qsp 2,5 ml à 0°C . Traiter comme l'A.R.N. à doser. Cette gamme correspond à 0 ; 0,05 ; 0,10 ; 0,15 ; 0,20 ; 0,25 mg d'A.R.N. dans 1 ml de solution à doser.

CALCULS :

Dans un surnageant contenant A.D.N. et A.R.N., il faut soustraire de la coloration verte totale donné par l'orcinol la densité optique qui revient à l'A.D.N. pour cela : effectuer la réaction à l'orcinol sur une gamme d'A.D.N. en se rapportant à cette courbe, chercher quelle densité optique donne à l'orcinol l'A.D.N. trouvé pour cette dilution et la déduire de la densité totale trouvée par la réaction à l'orcinol.

RESULTATS :

L'examen du tableau ci-joint (tableau 2) permet de constater les faibles variations des taux d'A.D.N. et d'A.R.N. au cours de l'intoxication expérimentale au nitrate d'uranyle.

Tableau 2 : Taux d'A.D.N. et d'A.R.N. en mg par gramme de tissu frais dans les reins de rats et de souris après intoxication au nitrate d'uranyle.

Nombre d'animaux			15	8	8	8	8
Temps écoulé (heures)			0	24	48	72	96
Dilutions de l'homogénat			M σ	M σ	M σ	M σ	M σ
A.D.N.	1/50	Rat	6,6 0,6	7,7 1,2	6,2 0,7	6,7 0,6	6,9 0,5
		Souris	7,8 0,6	7,2 0,3	6,8 0,6	7,7 0,6	7,2 0,3
A.R.N.	1/100	Rat	10,9 1,1	10,9 1,2	10,6 1,2	11,0 0,7	10,7 0,6
		Souris	10,2 1,0	9,6 0,8	10,0 1,0	12,2 1,4	11,5 1,2

VI - Détermination des hématocrites

Les valeurs de l'hématocrite ont été suivies chez le Rat à l'aide d'une microtechnique (*). Il n'a pas été décelé de variations significatives. Nous obtenons respectivement : 44,0 - 44,0 - 43,5 - 44,0 - 43,0 ; 0 - 24 - 48 - 72 - 96 heures après l'intoxication, avec des écarts standards de 1,2 - 1,1 - 1,0 - 1,2 - 1,1. Ces chiffres sont en plein accord avec ceux relevés dans la littérature : 39 à 48, Hoffmann (589).

VII - Expression des résultats des activités enzymatiques

Les premiers résultats que nous rapportons ici portent sur plus de 2 000 animaux, examinés au cours de plus de deux années, selon les modalités que nous venons de décrire.

1) Etude biochimique macroscopique :

Les différentes activités enzymatiques examinées seront explicitées dans les chapitres suivants. Pour plus de clarté nous avons groupé les

(*) Hawksley micro-haematocrit centrifuge et Hawksley Reader : Hawksley and Sons limited 17 New Cavendish Street, London W 1.

résultats expérimentaux dans des tableaux condensés où sont indiqués, dans l'ordre, pour chaque enzyme :

- le nombre d'animaux utilisés
- le temps écoulé depuis le début de l'intoxication
- les dilutions de l'homogénat
- les temps d'incubation
- éventuellement sont rappelées les variations des taux de protéines biurétiques.

Pour chaque temps d'incubation figurent :

— La moyenne arithmétique « M » des résultats expérimentaux obtenus, exprimée en pourcentage de substrat métabolisé dans les conditions expérimentales décrites. Ce mode d'expression est préférable à la notation en unités enzymatiques, pour déceler les variations obtenues.

— l'écart standard « σ » accompagnant la moyenne « M » et caractérisant la dispersion des résultats. Il est calculé à l'aide de la formule.

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum (M - Mx)^2}{n - 1}}$$

Mx représentant un résultat partiel
n le nombre d'expériences effectuées et
 Σ le signe de la sommation.

2) Etude histoenzymologique :

La localisation histologique des activités enzymatiques sera précisée ainsi que seront décrites les variations observées au cours de l'intoxication expérimentale au nitrate d'uranyle. Les difficultés inhérentes à l'impression en couleur ne nous ont pas permis de faire figurer dans cet ouvrage les clichés obtenus. Ils ont été présentés lors de la soutenance du mémoire et le lecteur pourra les examiner au laboratoire puisque leur transcription en noir et blanc s'est révélée dénuée de possibilité d'interprétation.

..

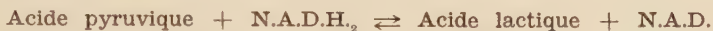
Nous allons envisager l'examen des différentes activités enzymatiques prospectées : lactate-deshydrogénase (1.1.1.27) ; α -hydroxybutyrate-deshydrogénase (1.1.1.30.) ; glucose-6-phosphate-deshydrogénase (1.1.1.49.) ; mono-amine-oxydase (1.4.3.4.) ; aspartate-amino-transférase (2.6.1.1.) ; alanine-amino-transférase (2.6.1.1.) ; salicylestérase (3.1.1.6.) ; cholinestérases (3.1.1.7. et 3.1.1.8.) ; 5-nucléotidase (3.1.3.5.) ; glucose-6-phosphatase (3.1.3.9.) ; β -glucuronidase (3.2.1.31.) ; leucine-amino-peptidase (3.4.1.1.) ; glutaminase 1 (3.5.1.2.) ; A.T.P. ase (3.6.1.3.) ; 5-hydroxytryptophane-décarboxylase (4.1.1.28) ; glucose-phosphate-isomérase (5.3.1.9.).

Chaque chapitre comprendra le principe de la technique d'étude, les conseils pour la préparation des réactifs à utiliser, l'examen du mode opératoire de recherche de l'activité enzymatique, l'expression et la discussion des résultats obtenus.

CHAPITRE II

ACTIVITE LACTATE DESHYDROGENASIQUE (1.1.1.27.)

La lactate-deshydrogénase ou lactico-deshydrase (L.D.H.) catalyse la réaction :



étape primordiale de la dernière partie du catabolisme glucidique en anaérobiose.

La mesure de l'activité lactico-deshydrasique est d'une grande utilité dans le diagnostic de l'infarctus du myocarde, des hépatites aiguës, des myopathies, de certaines leucémies. Elle a fait l'objet de nombreuses recherches effectuées par les Professeurs Bastide et Dastugue, en particulier dans le placenta, la prostate, l'épiphyse, la cornée, la rétine, les humeurs. Nous avons suivi par voie macroscopique et par voie histo-chimique les variations de la L.D.H. dans les reins de Rat et de Souris après intoxication expérimentale au nitrate d'uranyle.

I - Etude macroscopique

PRINCIPE

La technique utilisée est le procédé photolorimétrique de Cabaud et Wroblewski (200) selon le protocole modifié par Bastide, Baudon, Dastugue, Rébère (90). A pH 7,8, la lactico-déshydrase transforme en présence de N.A.D.H₂, l'acide pyruvique en acide lactique et N.A.D. L'acide pyruvique non consommé réagit avec la 2-4-dinitro-phénylhydrazine, pour former une hydrazone colorée, dosée en milieu sodique à 525 mμ. Les autres composés sont incolores.

REACTIFS

— *Solution tampon de phosphates pH 7,8* : Solution A : phosphate monopotassique M/15 (9,078 g p. l) ; solution B : phosphate disodique cristallisé à 12 H₂O, M/15 (23,870 g p. l).

Mélanger 85 ml de solution A et 915 ml de solution B et ajuster à pH 7,8, à l'aide d'une solution de NaOH N.

— *Solution de pyruvate de sodium* 0,001 M, dissous dans le tampon (à conserver à + 4° C une semaine au maximum).

— *Solution de diphospho-pyridine-nucléotide réduit* N.A.D.H₂ à 10 %. Cette solution doit être préparée extemporanément dans de l'eau glacée et utilisée immédiatement, à cause de son extrême oxydabilité.

Tableau 3 : Pourcentages d'acide pyruvique métabolisé avec les homogénats de reins de Rats après intoxication au nitrate d'uranyle.

Nombre d'animaux		18	7	10	10	10
Dilutions de l'homogénat	Temps écoulé (heures)	0	24	48	72	96
	Temps d'incubation (min.)	M σ	M σ	M σ	M σ	M σ
1/800	30	51,4 9,6	41,7 9,7	38,9 3,7	40,0 7,2	40,5 8,6
	60	69,7 10,7	61,2 10,7	58,6 6,1	61,0 10,0	62,8 10,9
1/1600	30	27,0 6,8	24,3 8,9	21,5 2,6	22,8 5,9	22,3 5,7
	60	41,1 9,7	37,8 8,7	34,4 3,9	36,0 7,8	35,0 8,6

Tableau 4 : Pourcentages d'acide pyruvique métabolisé avec les homogénats de reins de Souris après intoxication au nitrate d'uranyle.

Nombre d'animaux		17	7	9	8	10
Dilutions de l'homogénat	Temps écoulé (heures)	0	24	48	72	96
	Temps d'incubation (min.)	M σ	M σ	M σ	M σ	M σ
1/800	30	47,4 9,5	28,0 7,0	31,5 8,6	30,1 8,1	32,6 8,5
	60	66,2 8,4	42,9 9,3	47,2 7,0	45,6 7,9	50,9 8,9
1/1600	30	27,9 7,0	18,3 5,2	24,3 7,2	20,2 7,1	22,9 5,5
	60	42,2 8,6	28,2 7,4	30,8 9,3	29,0 8,3	31,8 7,9

Tableau 5 : Pourcentages d'acide pyruvique métabolisé avec les sangs de Rats après intoxication au nitrate d'uranyle.

Dilutions		Temps écoulé (heures)	0	24	48	72	96
		Temps d'incubation (min.)	M σ	M σ	M σ	M σ	M σ
Plasma	1/10	30	33,2 4,9	31,0 7,1	35,1 7,7	48,8 9,9	42,5 9,7
		60	46,0 7,8	43,7 8,8	48,4 8,3	65,8 10,4	60,8 9,6
	1/20	30	24,1 6,5	20,7 4,1	23,4 7,5	34,7 7,3	29,1 6,3
		60	33,2 5,7	29,5 8,3	33,0 8,6	50,0 9,5	39,3 9,4
Hématies	1/200	30	69,0 8,5	64,3 4,8	64,2 6,3	64,6 10,8	67,3 9,7
		60	81,3 7,9	81,5 3,5	80,2 3,9	81,4 4,1	81,0 4,5
	1/400	30	48,7 7,1	45,5 4,1	45,0 5,4	44,9 7,3	47,6 10,0
		60	64,3 10,0	63,0 3,9	61,0 8,3	63,9 7,6	64,2 9,4

— *Solution de 2-4 dinitrophénylhydrazine* : 2-4 dinitrophénylhydrazine 200 mg ; HCl concentré 85 ml ; eau distillée, q.s.p. 1 litre.

Conserver à + 4° C, en flacons colorés.

— *Solution de soude* 0,4 N.

MODE OPERATOIRE

— *Incuber* au bain-marie à + 37° C, 1 ml de pyruvate de sodium 0,001 M en tampon phosphate de pH 7,8 ; 0,1 ml de N.A.D.H₂ à 10 p. 100 (solution extemporanée de N.A.D.H₂ dans l'eau distillée glacée) ; et 0,1 ml de préparation enzymatique.

Au terme de l'incubation (15 minutes ou 30 minutes), ajouter 1 ml de solution de 2-4 dinitrophénylhydrazine (qui arrête la réaction et développe la coloration), sortir du bain-marie, agiter légèrement et laisser à la température du laboratoire pendant 20 minutes. Ajouter alors 10 ml de NaOH 0,4 N et agiter par renversement. Effectuer la lecture au photocolorimètre à 525 mμ.

— La courbe *d'étalonnage* est obtenue en utilisant des quantités connues et croissantes de solution tamponnée de pyruvate de sodium 0,001 M : répartir dans 11 tubes, 0 ml — 0,1 ml — 0,2 ml — etc... de pyruvate ; 1,2 ml — 1,1 ml — etc... d'eau distillée ; ajouter alors 1 ml de 2-4 dinitrophénylhydrazine et continuer ainsi qu'il est décrit ci-dessus. Le témoin servant à régler l'appareil est constitué de 1 ml de pyruvate et de 0,2 ml d'eau distillée. Il est, de plus, à noter que nous n'avons pas constaté de réduction spontanée de pyruvate en lactate.

RESULTATS

Les résultats relatifs à 110 reins de Rat et 102 reins de Souris figurent dans les tableaux ci-joints (tableaux 3 et 4). La L.D.H. présente une baisse d'activité modérée, de l'ordre de 20 p. 100 tant dans les reins de Rat que dans ceux de Souris. Chez le Rat, les taux de L.D.H. plasmatiques ne sont que moyennement élevés vers le 3^e jour de l'intoxication et les taux érythrocytaires peu modifiés (tableau 5).

2 - Etude histo-enzymologique

PRINCIPE

L'activité L.D.H. est mise en évidence d'après les techniques de Hess, Scarpelli et Pearse (574) et selon Ogata et Mori (904). L'enzyme, en présence de cyanure de potassium, enlève de l'hydrogène au substrat (lactate de sodium) pour le transférer sur le N.A.D. qui se transforme en N.A.D.H₂. Le diazonium oxydé nitro B.T. est réduit par le N.A.D.H₂ en formazan coloré insoluble qui précipite.

REACTIFS

— *Solution aqueuse de saccharose* à 2 p. 100.

— *Solution aqueuse de lactate de sodium* 0,5 M.

— *Solution aqueuse de N.A.D.* à 2,5 mg p. 2 ml.

— *Solution aqueuse de Nitro B.T.* à 5 mg pour 3 ml.

— *Solution aqueuse de cyanure de potassium* 0,1 M, ajustée à pH 7,5 par HCl 0,5 N.

— *Tampon phosphates* 0,1 M de pH 7,5.

— *Solution d'HCl* 0,5 M.

MODE OPERATOIRE

Prélever les reins, couper le tissu frais au microtome à congélation ou dans un cryostat ; recevoir les coupes dans une solution aqueuse de saccharose à 2 p. 100. Les coupes sont ensuite mises à incuber pendant 15 minutes à 37° C dans le mélange (solution de Nitro B.T. ; 3 ml, tampon phosphates : 11 ml ; sol. CNK : 2 ml ; sol. N.A.D. : 2 ml, sol. lactate Na : 4 ml). Laver à l'eau distillée et monter à l'aide de glycérine.

RESULTATS

Les résultats sont en tous points comparables chez le Rat et chez la Souris. Les reins témoins présentent une réaction intense sur les formations tubulaires de la corticale, les glomérules étant négatifs. La réaction est également assez forte dans la médullaire externe sur des portions tubulaires droites (portions initiales des tubes collecteurs, branches ascendantes des anses de Henlé). Les reins traités présentent une diminution nette de l'activité enzymatique avec cependant exaltations localisées de la réaction sur certains tubes de la corticale et apparition de la positivité sur des tubes altérés de la médullaire interne.

3 - Conclusions

Après intoxication au nitrate d'uranyle une baisse de près de 20 p. 100 de la L.D.H. rénale est observée par voie macroscopique et par voie histoenzymologique (avec cependant apparition de positivité médullaire) chez la Souris et chez le Rat où les variations érythroplasmiques ont été suivies (légère élévation de la L.D.H. plasmatique au 3^e jour de l'intoxication).

CHAPITRE III

ACTIVITE α -HYDROXYBUTYRATE DESHYDROGENASIQUE (1.1.1.30.)

L'hydroxybutyrate-déshydrogénase (H.B.D.H.) catalyse réversiblement la transformation d' α -cétobutyrate en α -hydroxybutyrate selon le schéma :

H.B.D.H.



Les variations de cette activité enzymatique ont été particulièrement observées par Pagliaro et Notarbartolo (923) qui notent les élévations de son taux sérique dans l'infarctus, la myopathie et la néphrose.

La technique utilisée est une adaptation de celle décrite par Rosalki (1056).

PRINCIPE

L' α -cétobutyrate est réduit par l'H.B.D.H., en présence de N.A.D.H₂ en α -hydroxybutyrate. La réaction est stoppée par la 2-4 dinitrophényl hydrazine qui réagit avec l' α -cétobutyrate restant pour former l'hydrazone α -cétobutyrique ; celle-ci se colore en jaune brun en milieu alcalin on examine la coloration à 490 m μ .

REACTIFS

— *Solution tampon de phosphates M/15 de pH 7,4 selon Sorensen* : Mélanger 80,2 ml de solution de PO₄Na₂H, 12 H₂O à 23,878 g p. litre avec 19,8 ml de solution de PO₄H₂K à 9,08 g. p. litre.

— *Solution mère d' α -cétobutyrate 0,1 M (P.M. = 102)* : Peser 1,02 g. d'acide- α -cétobutyrique ajouter 30 ml de tampon, ajuster le pH à 7,4 (par sol. saturée de KOH à verser goutte à goutte) ; et compléter avec le tampon q.s.p. 100 ml.

Se conserve à — 25° C (plusieurs mois).

— *Solution diluée de substrat* :

Diluer la solution mère au 1/100, dans le tampon phosphate : mettre en fioles de 20 ml.

Demeure stable 1 mois à — 25° C.

— *Solution de N.A.D.H₂* : Solution extemporanée à 10 mg par ml de N.A.D.H₂ sodique à conserver dans un bain de glace durant l'expérience.

— *Solution de 2-4 dénitrophénylhydrazine (D.N.P.H.)* : Peser 400 mg de 2-4 D.N.P.H. ajouter 85 ml d'HCl concentré et eau q.s.p. 1 litre.

Se conserve plusieurs semaines à + 2° C.

— *NaOH 0,4 (N)* : Solution aqueuse de NaOH à 16 g p. litre.

Tableau 6 : Pourcentages d' α -cétobutyrate métabolisé avec les homogénats de reins de Souris après intoxication au nitrate d'uranyle

Nombre d'animaux		12		9		9		12		12	
Dilutions de l'homogénat	Temps écoulé (heures)	0		24		48		72		96	
	Temps d'incubation (min.)	M	σ	M	σ	M	σ	M	σ	M	σ
1/200	15	18,9	5,4	14,5	7,0	9,8	1,9	13,1	2,3	11,7	4,5
	30	40,2	9,7	26,3	11,5	21,4	6,6	22,9	7,4	23,1	6,5
	60	58,3	9,9	50,7	17,1	46,0	5,4	48,0	7,6	45,8	7,0
1/400	15	7,8	3,3	6,4	3,7	3,7	1,7	6,6	2,0	6,0	2,1
	30	16,0	5,8	11,6	4,2	9,0	2,1	7,2	3,6	8,4	3,2
	60	26,5	9,2	19,3	7,4	16,8	3,4	18,5	4,9	16,5	4,1

Tableau 7 : Pourcentages d'acide α -cétobutyrique métabolisé avec les homogénats de reins de Rats après intoxication au nitrate d'uranyle

Nombre d'animaux		12		9		9		9		9	
Dilutions de l'homogénat	Temps écoulé (heures)	0		24		48		72		96	
	Temps d'incubation (min.)	M	σ	M	σ	M	σ	M	σ	M	σ
1/100	30	66,4	6,4	62,5	6,1	54,8	5,2	46,3	7,3	34,3	6,5
	60	71,8	2,4	75,8	4,8	72,0	4,1	65,5	5,2	59,2	6,7
1/200	30	40,2	5,7	32,4	5,3	28,3	4,2	21,1	4,1	12,6	5,1
	60	61,8	4,8	49,3	8,0	45,1	7,9	37,0	7,5	30,4	7,0
1/400	30	15,7	3,6	17,7	6,9	12,0	4,4	10,1	3,1	5,2	1,7
	60	27,5	4,5	20,7	7,5	17,5	5,9	16,6	6,5	10,4	4,3

Tableau 8 : Pourcentages d' α -cétobutyrate métabolisé avec les sangs de Rats après intoxication au nitrate d'uranyle

Dilutions		Temps écoulé (heures)	0		24		48		72		96	
		Temps d'incubation (min.)	M	σ	M	σ	M	σ	M	σ	M	σ
Plasma	1	30	10,1	3,0	43,6	10,0	68,1	8,0	62,9	5,2	42,2	7,0
		60	32,5	10,8	64,0	8,8	80,0	6,6	75,2	4,9	62,7	5,2
	1/2	30	4,3	1,3	31,0	5,8	48,8	9,1	42,5	7,2	26,4	4,1
		60	19	6,5	52,2	3,3	65,9	9,8	62,7	5,6	42,2	5,7
Hématies	1/10	30	51,0	5,3	53,7	4,4	51,5	4,1	52,4	5,2	52,5	2,9
		60	68,6	3,5	70,4	3,4	67,3	4,5	71,0	4,5	68,6	3,5
	1/20	30	27,5	7,0	32,0	6,5	32,2	4,5	32,6	6,2	34,1	6,5
		60	50,6	7,0	55,8	7,1	51,9	5,8	58,0	6,3	53,6	3,8

MODE OPERATOIRE

— *Incubation* : Préparer une série d'essais contenant respectivement : 1 ml de substrat 0,1 ml de préparation enzymatique, 0,1 ml de solution de N.A.D.H₂ et les porter au bain-marie maintenu à + 37° C à l'aide d'un thermostat « Thermomix 2 ». Utiliser des témoins sans solution enzymatique. En fin d'incubation ajouter 1 ml de solution de 2-4 DNPH, agiter et laisser reposer 20 minutes à la température du laboratoire. Ajouter ensuite 10 ml de NaOH 0,4 N, agiter, laisser reposer 10 minutes. Apprécier la coloration obtenue au photocolorimètre à 490 m μ .

— *L'étalonnage* est réalisé à l'aide de la solution diluée de substrat dont les volumes de 1,0 — 0,9 — 0,8... 0,1 — 0 ml additionnés de 0,2 — 0,3 — 0,4... 1,1 — 1,2 ml de solution tampon sont traités comme le milieu réactionnel des essais en fin d'incubation.

Ces solutions correspondront respectivement à 0 — 10... 90 — 100 p. 100 d'activité enzymatique.

RESULTATS

Les expériences relatives à 108 reins de *Souris* et à 96 reins de *Rats* nous conduisent à noter une baisse très marquée de l'activité H.B.D.H. rénale après intoxication au nitrate d'uranyle (tableaux 6 et 7), alors que les protéines biurétiques ne sont que très faiblement diminuées. La diminution de l'activité enzymatique paraît plus marquée dans le rein de Rat que dans le rein de *Souris*. Les taux plasmatiques présentent, chez le Rat, une très forte élévation dès le premier jour de l'intoxication (tableau 8).

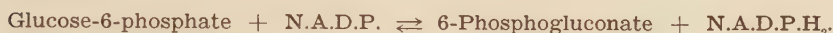
CONCLUSIONS

Après intoxication au nitrate d'uranyle, l'activité H.B.D.H. rénale diminue de plus de 50 p. 100 dans le rein de Rat et de 10 à 20 p. 100 dans le rein de *Souris*.

CHAPITRE IV

ACTIVITE GLUCOSE-6-PHOSPHATE DESHYDROGENASIQUE (1.1.1.49.)

La glucose-6-phosphate deshydrogénase (G-6-P-DH) catalyse la transformation du glucose-6-phosphate (G-6-P) en 6-phosphogluconate selon le schéma :



Cette enzyme a été décelée dans les érythrocytes par Warburg et Christian en 1931 (1309) ; mais ce n'est que par la suite, que l'identification dans les érythrocytes d'un défaut de G-6-P-DH a éclairci le problème de certains ictères graves familiaux néo-nataux à l'étiologie inconnue. Nous avons suivi par voie macroscopique et par voie histochimique les variations de l'activité G-6-P-DH dans les reins de Rats et de Souris après intoxication expérimentale au nitrate d'uranyle.

I - Etude macroscopique

PRINCIPE

L'activité G-6-P-DH est appréciée d'après une modification de la méthode de Kornberg et Horecker (685), le N.A.D.P.H₂ formé étant mesuré spectrophotométriquement dans l'ultra-violet à 340 mμ.

REACTIFS

— *G-6-P 2,05 . 10⁻³M* : Dissoudre 535,05 mg de G-6-P Ba, 7 H₂O dans 25 ml de CH₃COOH 0,5 M (soit une solution à 28,5 ml d'acide acétique pur RP par litre d'eau). Ajouter une solution de SO₄K₂ 0,57 M (soit une solution aqueuse de SO₄K₂ à 99,18 g.p.l.) jusqu'à précipitation totale (environ 2 ml). Eliminer le précipité de sulfate de baryum par centrifugation ; neutraliser goutte à goutte le surnageant par KOH N (solution aqueuse de KOH à 28 g.p.l.). Diluer à 42,5 ml (il y a environ 15 p. 100 de l'ester absorbé par le précipité de sulfate de baryum). Conserver à — 30° C en flacon de polythène.

— *Tampon Chte de triéthanolamine 5.10⁻³M et E.D.T.A. Na₂ 5.10⁻³M de pH 7,6* : Mélanger 9,285 g de Chte de triéthanolamine (PM = 185,7) et 1,861 g d'E.D.T.A. Na₂ (PM = 372,25), eau q.s.p. dissoudre, ajuster à pH 7,6 avec KOH N (environ 1,1 ml) et eau q.s.p. 1 litre.

— *Solution de N.A.D.P 10⁻³ M* : N.A.D.P Na₂ H₂O (PM = 801,45) ; solution aqueuse extemporanée à 8,0145 mg p. ml, à conserver dans un bain de glace avant son utilisation.

— Solution aqueuse de digitonine à 0,02 p. 100.

— Solution aqueuse de chlorure de sodium à 9 p. 1000.

— Solution de N.A.D.P.H₂ 10⁻³ M : Solution aqueuse extemporanée de N.A.D.P.H₂ Na, 2H₂O (PM = 869,42) à 0,869 mg par ml de tampon.

MODE OPERATOIRE

— *Essais* : Pour les *homogénats*, utiliser le surnageant obtenu après centrifugation à 10 000 tours/minute dans l'« International High-speed refrigerated centrifuge » type H.R1 (*) durant 90 minutes. Le *plasma* sanguin est utilisé après séparation des éléments figurés. Avec ces deux types de préparations enzymatiques l'essai est conduit comme il suit. Placer dans la cuve en quartz du spectrophotomètre, sous 1 cm d'épaisseur, à + 20° C : 1,80 ml de tampon de pH 7,6 ; 1,00 ml de préparation enzymatique, 0,10 ml de solution de N.A.D.P. et 0,10 ml de solution de G-6-P. Lire l'absorption à 340 m μ toutes les 150 secondes durant 10 minutes. Effectuer un blanc sans N.A.D.P. ni G-6-P.

. Pour les *hématies*, prélever 0,2 ml de sang, laver 3 fois avec 2 ml de solution de ClNa à 9 p. 1000. Centrifuger durant 10 minutes à 3 000 tours/minute. Réaliser la suspension des hématies avec 0,5 ml de solution de digitonine ; laisser 15 minutes à + 2, + 4° C. Centrifuger pendant 10 minutes à 3 000 tours/minute. Prélever 0,10 ml de surnageant. Placer dans la cuve en quartz du spectrophotomètre, sous 1 cm d'épaisseur à + 20° C ; 2,70 ml de tampon de pH 7,6 ; 0,10 ml de solution de N.A.D.P. ; 0,10 ml d'hémolysat ; 0,10 ml de solution de G-6-P. Lire l'absorption à 340 m μ toutes les 150 secondes durant 10 minutes. Effectuer un blanc sans N.A.D.P. ni G-6-P.

Tableau 9 : Activité glucose-6-phosphate-déshydrogénasique.

Pourcentages de glucose-6-phosphate métabolisé avec les homogénats de reins de Souris après intoxication au nitrate d'uranyle.

Nombre d'animaux		12		6		6		6		6	
Dilutions de l'homogénat	Temps écoulé (heures)	0		24		48		72		96	
	Temps d'incubation (min.)	M	σ	M	σ	M	σ	M	σ	M	σ
1/100	2½	5,5	1,0	5,7	0,8	8,2	1,5	8,0	2,7	8,5	3,5
	5	10,4	1,1	9,8	1,4	13,1	1,8	14,3	3,3	13,7	2,6
	7½	15,5	1,5	13,7	2,1	18,4	2,6	19,8	4,6	18,6	2,5
	10	20,7	1,7	18,1	2,1	23,7	2,9	25,7	5,1	23,5	2,9

(*) International equipment Company, Needham Heights, Massachussets (U.S.A.).

Tableau 10 : Activité glucose-6-phosphate-déshydrogénasique.
 Pourcentages de glucose-6-phosphate métabolisé avec les homogénats
 de reins de Rats après intoxication au nitrate d'uranyle.

Nombre d'animaux		12		7		8		8		8	
Dilutions de l'homogénat	Temps écoulé (heures)	0		24		48		72		96	
	Temps d'incubation (min.)	M	σ	M	σ	M	σ	M	σ	M	σ
1/100	2½	11,0	2,4	10,1	2,2	11,7	1,7	11,1	1,0	13,2	2,5
	5	17,0	2,8	15,9	2,1	17,7	1,8	17,8	1,6	19,7	3,8
	7½	23,5	3,6	21,3	1,6	24,0	2,2	24,6	2,3	26,4	5,3
	10	29,3	4,1	27,2	1,8	30,3	2,6	31,4	2,9	33,1	7,2
1/200	2½	5,7	1,2	5,1	1,1	5,7	1,3	5,4	0,3	6,2	0,3
	5	8,4	1,5	7,7	1,0	8,3	1,3	8,2	0,8	9,8	0,5
	7½	11,1	1,9	10,4	1,0	11,1	1,4	11,5	1,3	13,4	0,8
	10	13,9	2,3	13,5	1,1	13,9	1,5	14,5	1,4	17,1	1,1

— *L'étalonnage* est réalisé avec la solution de N.A.D.P.H₂ dont on met de 0 à 1 ml, avec 0,1 ml de solution de G-6-P et q.s.p. 3 ml de tampon ; ce qui correspond de 0 à 100 p. 100 d'activité enzymatique.

RESULTATS

Les expériences relatives à 72 reins de Souris et à 86 reins de Rats nous permettent de déceler une légère baisse de l'activité enzymatique rénale durant les premières 24 heures suivant l'intoxication puis une élévation modérée mais continue de cette activité G-6-P deshydrogénasique rénale (tableaux 9 et 10). Les variations plasmatiques et érythrocytaires de l'enzyme sont négligeables (tableau 11).

2 - Etude histo-enzymologique

PRINCIPE : La glucose-6-phosphate-deshydrogénase est appréciée d'après une modification des méthodes de Schiffer et coll (1108). L'enzyme en présence de cyanure de sodium, enlève de l'hydrogène au substrat (G-6-P) pour le transférer sur le N.A.D.P. qui se transforme en N.A.D.P.H₂. Le diazonium oxydé nitro B.T. est réduit par le N.A.D.P.H₂ en formazan coloré et insoluble qui précipite.

REACTIFS :

- *Solution aqueuse de Nitro BT* à 1 mg par ml
- *Solution aqueuse de saccharose* à 2 p. 100
- *Tampon tris* 0,2 M de pH 7,3

— Polyvidone K 30

— N.A.D.P.

— Solution aqueuse de glucose-6-phosphate disodique (G-6-PNa₂) 0,1 M

— Solution aqueuse de cyanure de sodium 0,1 M

— Solution aqueuse de chlorure de magnésium 0,05 M

— Solution aqueuse de fluorure de sodium 0,01 M.

MODE OPERATOIRE :

Les reins sont prélevés, le tissu frais est coupé à congélation ou dans un cryostat. Les coupes sont recueillies dans une solution aqueuse de saccharose à 2 p. 100. Les coupes sont mises à incuber dans le mélange (Sol. de Nitro BT : 1 ml ; tampon tris 2 ml, polyvidone 75 mg ; N.A.D.P. 2 mg ; G-6-P Na₂ : 0,3 ml ; sol. de CNa : 0,1 ml ; sol. Mg Cl₂ : 0,1 ml ; sol. F Na : 0,05 ml ; eau distillée 1 ml). Maintenir 15 à 30 minutes à l'étuve à 37° C. En fin d'incubation laver les coupes à l'eau distillée et monter à l'aide de glycérine.

Tableau 11 : Activité glucose-6-phosphate-déshydrogénasique : pourcentages de G.6.P. métabolisé avec les sangs de rats après intoxication au Nitrate d'uranyle.

Nombre d'animaux		16		8		8		8		8	
Dilutions		Temps écoulé (heures)		0		24		48		72	
		Temps d'incubation (minutes et secondes)		M		M		M		M	
Plasma	1	2 mn 30 s	0,8 0,6	1,3 0,6	1,0 0,5	1,3 0,7	0,5 0,4				
		5 mn	4,1 2,2	4,8 1,7	4,1 2,0	4,2 2,4	4,1 1,9				
		7 mn 30 s	7,6 3,5	8,5 3,7	7,5 4,2	7,9 3,5	7,9 3,5				
		10 mn	11,3 4,8	12,5 4,8	11,0 2,5	11,6 4,5	11,7 5,1				
Hématies	1/3	2 mn 30 s	9,5 2,8	10,3 1,8	9,1 3,7	9,6 2,9	8,9 3,2				
		5 mn	20,6 5,2	22,2 3,4	19,5 6,6	21,7 5,5	20,8 7,1				
		7 mn 30 s	31,5 7,2	34,0 4,9	30,4 9,5	33,0 7,5	32,4 8,8				
		10 mn	41,9 8,5	44,3 5,9	40,7 6,8	44,1 7,0	43,0 8,3				
	1/6	2 mn 30 s	4,7 1,0	5,4 1,1	5,0 2,2	4,8 0,7	4,7 1,6				
		5 mn	10,2 2,2	11,4 2,1	9,8 2,6	10,2 1,6	10,6 3,0				
		7 mn 30 s	15,8 3,2	17,3 3,1	15,1 4,6	15,9 2,5	16,3 5,2				
		10 mn	21,4 4,4	23,6 4,4	20,3 6,2	21,4 3,4	22,0 7,1				

RESULTATS

Dans le rein de *Rat* et le rein de *Souris*, la G-6-P DH donne une réaction positive sur les tubes de la zone corticale, notamment dans la corticale externe. Après intoxication au nitrate d'uranyle la réaction présente un affaiblissement net et ne reste positive que sur un petit nombre de tubes situés dans le *cortex corticis*.

3 - Conclusions

L'activité G-6-P deshydrogenasique rénale est abaissée durant les 24 premières heures de l'intoxication au nitrate d'uranyle chez le Rat et chez la Souris. Puis alors que l'activité enzymatique de l'homogénat de l'ensemble du rein s'élève, le nombre de tubes présentant une positivité enzymatique dans le *cortex corticis* diminue.

CHAPITRE V

ACTIVITE MONOAMINE - OXYDASIQUE (1.4.3.4.)

La monoamine-oxydase (M.A.O.) catalyse des réactions du type :



Nous avons suivi par voie macroscopique les variations de cette enzyme dans les reins de Rat et de Souris après intoxication au nitrate d'uranyle.

PRINCIPE

L'activité monoamine-oxydasique est dosée selon une modification apportée par le Professeur Bastide aux techniques de Udenfriend et coll., 1955 (1243) et de Ozoki et coll., 1960 (920). La 5-hydroxytryptamine non oxydée après incubation est dosée photolorimétriquement après extraction et réaction avec le nitroso-naphtol.

REACTIFS

- *Solution de sérotonine-créatine sulfate, H_2O : 1 mg p. ml (PM = 405,4).*
- *Solution de tampon phosphate 0,5 M de pH 7,4 : Mélanger 420 ml de solution à 179 g. p. l. de phosphate disodique cristallisé et 80 ml de solution à 68,5 g. p. l. de phosphate monopotassique anhydre.*
- *Solution de tampon borate pH 10 : Mélanger 94,2 g. d'acide borique, 3 litres d'eau, 165 ml de NaOH 10 N ; saturer de n butanol et de NaCl.*
- *NaCl pur.*
- *n butanol : lavé avec volume égal de NaOH 0,1 N ; puis d'HCl 0,1 N ; puis deux fois d'eau distillée.*
- *Solution d'HCl 0,1 N.*
- *Solution de NaOH 0,1 N et 10 N.*
- *Solution de nitrosonaphtol : 0,1 p. 100 de 1-nitroso-2-naphtol dans l'éthanol à 95°.*
- *Réactif nitreux : Mélanger extemporanément 5 ml de SO_4H_2 2 N et 0,2 ml de solution de NOONa à 2,5 p. 100.*
- *Ethylène dichlorure.*

MODE OPERATOIRE

— Incuber à + 37° C avec agitation durant 30 et 60 minutes dans un incubateur de Dubnoff (*). — 1 ml de préparation enzymatique ; 0,5 ml de solution de tampon phosphate ; 1 ml de solution de sérotonine-créatinine sulfate et 1 ml d'eau distillée.

Tableau 12 : Pourcentages de 5-hydroxytryptamine restant en fin d'incubation dans les homogénats de reins de rats après intoxication au nitrate d'uranyle.

Nombre d'animaux		17		8		8		8		10	
Dilutions de l'homogénat	Temps écoulé (heures)	0		24		48		72		96	
	Temps d'incubation (minutes)	M	σ	M	σ	M	σ	M	σ	M	σ
1/5	30	41,5	7,1	39,8	4,2	33,6	9,7	26,1	5,0	29,1	3,6
	60	62,8	5,3	55,7	4,5	53,6	9,0	45,3	6,3	46,9	7,6
1/10	30	20,0	6,4	19,2	5,5	16,75	5,6	7,8	2,8	13,8	1,7
	60	35,6	7,5	34,4	7,5	32,1	7,3	25,7	8,0	29,6	6,6

Tableau 13 : Pourcentages de 5-hydroxytryptamine restant en fin d'incubation dans les homogénats de reins de souris après intoxication au nitrate d'uranyle.

Nombre d'animaux		20		8		8		8		8	
Dilutions de l'homogénat	Temps écoulé (heures)	0		24		48		72		96	
	Temps d'incubation (minutes)	M	σ	M	σ	M	σ	M	σ	M	σ
1/5	30	29,9	8,2	28,0	4,0	28,2	8,5	28,9	6,7	31,6	9,2
	60	44,8	6,1	40,2	5,7	42,4	5,3	48,7	8,3	50,9	10,8
1/10	30	16,3	8,0	11,9	6,0	16,2	8,0	17,4	6,6	18,5	7,5
	60	28,6	5,4	24,9	6,2	27,7	4,7	28,5	10,0	33,6	8,2

(*) Incubateur de Dubnoff : American Instrument, Silver Spring, Maryland, U.S.A.

En fin d'incubation prélever 1 ml de mélange réactionnel dans 1 tube à centrifuger de 40 ml contenant 2 ml de tampon borate 0,5 M de pH 10 et 2 g de NaCl. Ajouter 15 ml de n-butanol. Porter au mixer. Centrifuger. Prélever 10 ml de phase butanolique dans 1 tube à centrifuger de 40 ml, contenant 10 ml d'heptane et 5ml d'HCl 0,1 N. Agiter, centrifuger. A 4 ml d'extrait acide, ajouter 1 ml de solution de nitrosonaphtol, 1 ml de réactif nitreux, agiter. Porter durant 5 minutes à + 55° C ; ajouter 10 ml d'éthylène dichlorure, agiter fortement, centrifuger lentement, prélever le surnageant. Effectuer la lecture à 540 m μ (coloration stable 1 heure).

— *L'étalonnage* est obtenu avec la solution de sérotonine créatinine sulfate. Mettre dans une gamme de tubes : 1 - 0,9... 0,1 - 0 ml de cette solution ; compléter à 3 ml avec de l'eau distillée ; ajouter 0,5 ml de solution de tampon phosphate et procéder comme pour le mélange d'incubation.

RESULTATS

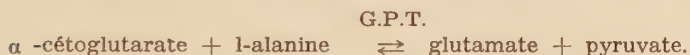
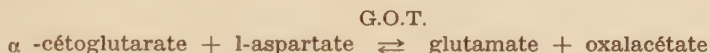
Les essais effectués sur 104 reins de souris et 102 reins de rats permettent de déceler une légère baisse de l'activité enzymatique chez la Souris 24 heures après le début de l'intoxication, une baisse beaucoup plus marquée chez le Rat, particulièrement nette le 3^e jour après le début de l'intoxication (tableaux 12 et 13).

CHAPITRE VI

ACTIVITES ASPARTATE-AMINO-TRANSFERASIQUE (G.O.T.) (2.6.1.1.)

ET ALANINE-AMINO-TRANSFERASIQUE (G.P.T.) (2.6.1.2.)

Les transaminases G.O.T. et G.P.T. appartiennent à la classe des transférases et catalysent les réactions suivantes :



Les transaminations représentent l'étape fondamentale dans les processus, tant anaboliques que cataboliques, de nombreux acides aminés en vue de la synthèse protéique. Ces enzymes, qui reconnaissent le phosphate de pyridoxal comme co-ferment, ont donné lieu à un très grand nombre de travaux qui sont venus souligner leur importance dans différents états physio-pathologiques, affections cardiovasculaires et hépatobiliaires en particulier. Nous utilisons la technique de Reitman et Frankel (1025) avec les modalités qui ont été décrites au laboratoire où le Professeur Dastugue et le Professeur Bastide et leurs élèves ont eu l'occasion de les étudier expérimentalement sur le plan de leur répartition, de leurs effecteurs, de leur conservation dans les liquides biologiques et de leurs variations au cours de certains états physiopathologiques : grossesse, delirium tremens.

PRINCIPE

Les hydrazones de l'oxalacétate ou du pyruvate formés à partir d'une solution d' α -cétoglutarate à 2 m Mol. par litre en présence de 0,2 ml de préparation enzymatique, après un temps d'incubation donné, à + 37° C, en milieu tampon de phosphates, 0,1 M de pH 7,4, sont soumises à un dosage photocolorimétrique à 505 m μ .

REACTIFS

— *Solution de tampon phosphates* selon Soerensen : phosphates disodique et monopotassique 0,1 M, de pH 7,4.

— *Solution de substrat G.O.T.* : (α -cétoglutarate 2 m Mol. p. litre, dl-aspartate 200 m Mol. p. litre). Triturer au mortier durant 5 minutes dans la soude N (environ 10 ml), 2,66 g d'acide dl-aspartique et 0,0292 g d'acide

α -cétoglutarique jusqu'à dissolution totale. Ajuster le pH à 7,4 au moyen d'HCl N. Transvaser dans un ballon jaugé de 100 ml et compléter à 100 ml avec la solution tampon ci-dessus. Conserver à — 25° C en petits flacons de polythène.

— *Solution de substrat G.P.T.* (α -cétoglutarate 2 m Mol. p. litre, dl-alanine 200 m Mol. par litre). Triturer au mortier durant 5 minutes, dans la soude N (environ 2 ml) 1,78 g de dl-alanine et 0,0292 g d'acide α -cétoglutarique jusqu'à dissolution totale. Ajuster le pH à 7,4 au moyen d'HCl N. Transvaser dans un ballon jaugé de 100 ml et compléter à 100 ml avec la solution tampon de phosphates. Conserver à — 25° C en petits flacons de polythène.

— *Solution de 2-4-dinitrophénylhydrazine* (2-4 D.N.P.H.) à 19,8 mg pour 100 ml dans HCl N. Conserver à l'abri de la lumière.

— *Solution étalon de pyruvate de sodium* à 22 mg pour 100 ml d'eau distillée, à préparer extemporanément.

— *Solutions de soude* 0,4 N et 0,5 N.

— *Solution aqueuse d'acide trichloracétique* à 10 p. 100.

MODE OPERATOIRE

— Pour chaque *essai*, incuber au thermostat à + 37° C : 1 ml de substrat G.O.T. (ou G.P.T.), 1 ml de solution tampon et 0,2 ml de préparation enzymatique. En fin d'incubation, stopper la réaction par addition de 1 ml de la solution de 2-4 D.N.P.H. Laisser reposer 20 minutes. Ajouter 9 ml de NaOH 0,4 N. Après 30 minutes de repos, apprécier la coloration obtenue au photocolorimètre à 505 m μ . Utiliser des témoins sans enzyme, et des témoins contenant tous les réactifs, mais non incubés.

— *L'étalonnage* est effectué à l'aide de la solution de pyruvate de sodium. Préparer une gamme étalon contenant 0-0,1 - 0,2... 0,9-1 ml de la solution de pyruvate ; 1 - 0,9 - 0,8... 0,1 - 0 ml de substrat ; 1 ml de solution tampon de phosphates ; 0,2 ml d'eau distillée. Ne pas incuber et continuer le dosage en procédant comme il a été indiqué plus haut pour l'essai en fin d'incubation.

Activité Transaminasique G.O.T.

Tableau 14 : Pourcentages de substrat métabolisé avec les homogénats de reins de Souris après intoxication au nitrate d'uranyle

Nombre d'animaux		24		12		12		12		12	
Dilutions de l'homogénat	Temps écoulé (heures)	0		24		48		72		96	
	Temps d'incubation (min.)	M	σ	M	σ	M	σ	M	σ	M	σ
1/40	30	32,5	2,7	31,2	0,58	29,0	2,5	30,2	1,5	29,9	1,5
	60	48,0	5,4	46,4	6,4	44,3	4,4	44,6	9,0	46,0	2,0
1/80	30	26,5	1,2	25,3	2,0	23,1	1,2	23,0	1,9	24,4	2,5
	60	40,4	3,1	41,0	6,9	37,5	1,8	38,0	2,8	38,1	2,2

Activité Transaminasique G.P.T.

Tableau 15 : Pourcentages de substrat métabolisé avec les homogénats de reins de Souris après intoxication au nitrate d'uranyle

Nombre d'animaux		24		12		12		12		12	
Dilutions de l'homogénat	Temps écoulé (heures)	0		24		48		72		96	
	Temps d'incubation (min.)	M	σ	M	σ	M	σ	M	σ	M	σ
1/20	30	38,7	7,4	30,5	6,2	14,9	4,2	14,9	6,0	11,2	0,8
	60	52,0	6,3	45,4	5,8	24,6	6,0	22,1	4,5	14,5	3,9
1/40	30	21,8	4,6	16,5	2,8	8,6	2,1	8,0	1,2	6,4	0,5
	60	34,5	5,6	26,5	4,4	12,7	3,6	12,1	2,8	9,4	1,8

RESULTATS

Les recherches des variations des activités transaminasiques ont été effectuées dans le rein de Souris. Les résultats relatifs à 144 reins figurent dans les tableaux suivants (tableaux 14 et 15). Nous avons comparés les variations rénales et les variations hépatiques.

Après administration de nitrate d'uranyle il a été observé au niveau du foie des images d'hépatite toxique légère et au niveau du rein une forte tubulo-néphrite épithéliale avec congestion glomérulaire. Les activités enzymatiques 0 - 24 - 48 - 72 - 96 h. après injection sont respectivement représentées par les pourcentages de transamination suivants (72 animaux) :

- G.O.T. hépatique (1/200, 30 min.) : 22,5 - 22,0 - 18,5 - 24,5 - 21,4.
- G.P.T. hépatique (1/200, 30 min.) : 58,2 - 49,6 - 45,9 - 46,8 - 49,0, alors que les taux de protéines en g p. l d'homogénat au 1/100 sont : 1,59, - 1,53 - 1,67 - 1,94 - 2,13.
- G.O.T. rénale (1/40, 30 min.) : 32,5 - 31,2 - 29,0 - 30,2 - 29,9.
- G.P.T. rénale . (1/20, 30 min.) : 38,7 - 30,5 - 14,9 - 11,2. alors que les taux de protéines en g p. l d'homogénat au 1/20 sont : 3,18 - 2,68 - 2,89 - 2,87 - 3,07.

CONCLUSIONS

Dans le rein de Souris, après injection I.P. de nitrate d'uranyle, les résultats observés par Holmgard (592) chez le Lapin, sont étendus à la Souris ; la chute de la G.P.T. rénale est particulièrement spectaculaire.

CHAPITRE VII

ACTIVITE SALICYLESTERASIQUE-ASPIRINESTERASIQUE

(3.1.1.6.)

L'aspirinestérase est la salicylestérase qui hydrolyse l'acide acétylsalicylique en acide acétique et en acide salicylique, selon le schéma :



La technique utilisée, inspirée de Vincent et coll. (1275), a été décrite par Bastide et Dastugue qui ont étudié de nombreux effecteurs de l'aspirinestérase et ont précisé sa répartition dans la série animale.

PRINCIPE :

L'acide salicylique libéré par hydrolyse enzymatique de l'aspirine est titré photolorimétriquement par la détermination de la coloration violette qu'il donne en présence de perchlorure de fer.

REACTIFS :

— *Tampon phosphates pH 7,3* : Mélanger 7,5 ml de $\text{PO}_4\text{H}_2\text{K}$ M/15 (9,072 g/l) avec 42,5 ml de PO_4HNa_2 , 12 H_2O , M/15 (23,878 g/l) et compléter à 100 ml avec de l'eau distillée.

— *Solution de substrat* : Solution extemporanée d'acide acétylsalicylique M/200 (0,9 g/l) dans le tampon phosphate, à 25 — 30°, agiter pour dissoudre et filtrer.

— *Solution aqueuse d'acide trichloracétique* à 10 p. 100.

— *Solution officinale de perchlorure de fer dilué* au 1/5.

— *Solution isotonique officinale de chlorure de sodium* à 9 p. 1000.

— *Solution de salicylate de sodium 0,00025 M* : Solution aqueuse de salicylate de sodium à 0,4 g p. litre dans le tampon phosphate.

MODE OPERATOIRE

— *Incubation* : Laisser incuber le temps désiré, au bain-marie maintenu à + 37° C par un thermostat « Thermonix 2 » 1 ml de préparation enzymatique avec 1 ml de solution tamponnée de substrat (essai). Au terme de l'incubation déféquer avec 2 ml d'acide trichloracétique à 10 p. 100 qui

arrête la réaction. Agiter et centrifuger. Prélever 2 ml de liquide surnageant et compléter à 10 ml à l'aide de solution isotonique de chlorure de sodium. Ajouter 0,5 ml de solution officinale de perchlorure de fer au 1/5 et apprécier l'hydrolyse enzymatique au photocolorimètre à 540 m μ . Le témoin donnant la valeur de l'hydrolyse spontanée est préparé comme la prise d'essai, la solution enzymatique étant remplacée par le tampon.

Tableau 16 : Pourcentages d'acide-acétylsalicylique métabolisé avec les homogénats de reins de Rats après intoxication au nitrate d'uranyle (hydrolyse spontanée du substrat : 1 h. : 4 p. 100, 2 h. : 6,5 p. 100).

Nombre d'animaux		17		5		6		5		5	
Dilutions de l'homogénat	Temps écoulé (en heures)	0		24		48		72		96	
	Temps d'incubation (en heures)	M	σ	M	σ	M	σ	M	σ	M	σ
1/50	1	49,5	4,2	40,6	3,8	35,3	3,4	31,0	3,5	28,2	5,1
	2	74,7	3,6	64,8	5,7	52,3	7,5	50,7	6,3	46,2	5,7
1/100	1	31,0	2,6	25,2	3,1	22,2	2,1	18,9	3,3	17,3	3,2
	2	51,7	3,8	42,9	4,5	34,9	3,9	33,2	4,2	29,8	4,9

Tableau 17 : Pourcentages d'acide acétylsalicylique métabolisé avec les homogénats de reins de Souris après intoxication au nitrate d'uranyle (hydrolyse spontanée du substrat : 1 h. : 4 p. 100, 2 h. : 6,5 p. 100).

Nombre d'animaux		15		9		7		9		11	
Dilutions de l'homogénat	Temps écoulé (en heures)	0		24		48		72		96	
	Temps d'incubation (en heures)	M	σ	M	σ	M	σ	M	σ	M	σ
1/100	1	40,9	12,3	35,3	5,8	15,7	4,5	14,9	2,6	12,9	3,1
	2	59,8	12,2	55,8	9,2	25,0	7,7	25,1	4,5	23,3	5,8
1/200	1	27,5	9,5	21,2	4,5	17,5	7,9	13,3	5,7	12,1	6,0
	2	45,9	15,6	37,2	8,4	28,5	13,7	22,8	3,3	20,3	10,5
1/400	1	15,7	5,7	11,8	2,7	10,3	4,2	8,1	2,4	7,5	3,2
	2	27,2	10,0	21,8	4,7	18,3	8,3	14,5	5,3	12,0	6,0

Etalonnage : Comparer la coloration obtenue à celle donnée par étalonnage avec une solution de salicylate de sodium étalon. Dans une série de 11 tubes à essai mettre 0, 0,1 ml, 0,2 ml etc... de solution salicylée (correspondant à 0 p. 100, 0,1 p. 100, 0,2 p. 100 etc...), de la solution tampon (en quantité suffisante pour compléter à 1 ml) puis 1 ml de solution d'acide trichloracétique : compléter à 10 ml avec du sérum physiologique et ajouter enfin 0,5 ml de la solution de perchlorure de fer au 1/5.

RESULTATS

Les expériences relatives à 102 reins de Souris et à 76 reins de Rats nous permettent de déceler une baisse très marquée de l'activité aspirinestérasique rénale après intoxication au nitrate d'uranyle (tableaux 16 et 17) alors que les protéines biurétiques ne sont que très faiblement abaissées. L'activité enzymatique présente une diminution plus marquée chez la Souris que chez le Rat.

CONCLUSIONS

Après intoxication au nitrate d'uranyle l'activité aspirinestérasique rénale diminue de près de 50 p. 100 chez le Rat et de plus de 60 p. 100 chez la Souris.

Ces activités continuent à décroître alors que les taux de protéines des tissus rénaux correspondants reviennent vers leurs valeurs initiales.

CHAPITRE VIII

ACTIVITES CHOLINESTERASIQUES (3.1.1.7. et 3.1.1.8.)

Les cholinestérases hydrolysent les esters de la choline. On a coutume de distinguer :

- la cholinestérase vraie ou spécifique, cholinestérase de type e, cholinestérase I des érythrocytes ;
- les pseudo-cholinestérases, cholinestérases non spécifiques, de type s, cholinestérases II sériques.

Nous avons suivi par voie macroscopique et par voie histochimique les variations de ces activités enzymatiques dans les reins de Rats et de Souris après intoxication expérimentale au nitrate d'uranyle.

I - Etude macroscopique

PRINCIPE

La technique utilisée est celle de Vincent, Segonzac et Sesque (1276). L'acétylcholine restant en fin d'incubation est dosée selon la méthode de Hestrin, coloration rouge avec le mélange hydroxylamine-Fe Cl₃. On mesure l'activité cholinestérasique totale d'une part et l'activité cholinestérasique spécifique seule d'autre part, après inhibition de la pseudo-cholinestérase par la diéthazine. La coloration est appréciée photocolorimétriquement à 520 mμ.

REACTIFS

- *Solution tampon de barbital* de pH 7,4 . mélanger 57,1 ml de solution aqueuse de barbital sodique 0,05 M (10,31 g p. litre) à 42,9 ml d'HCl 0,05 N.
- *Solution de chlorhydrate de diéthazine* (*) à 0,4 p. 1000 dans la solution tampon de pH 7,4.
- *Solution extemporanée de chlorhydrate d'acétylcholine* à 1 p. 1000 (**) dans la solution tampon de pH 7,4.

(*) Chlorhydrate de Diéthazine (Diparcol*) : L^{res} Spécia, 28, Cours Albert-1^{er}, Paris-8^e.

(**) Chlorhydrate d'acétylcholine (Acécoline*), amp. de 1 ml à 0,10 g. L^{res} Lematte et Boinot, 52, rue La Bruyère, Paris-9^e.

- *Solution aqueuse d'acide trichloracétique* à 10 p. 100.
- *Solution extemporanée d'hydroxylamine-soude* : mélanger 1 volume de solution aqueuse de chlorhydrate d'hydroxylamine à 13,9 p. 100 et 2 volumes de solution aqueuse de NaOH 3,5 N (140 g p. 1000).
- *Solution d'acide chlorhydrique 4N* : HCl fumant 40 ml, eau distillée q.s.p. 100 ml.
- *Solution de perchlorure de fer 0,37 N dans HCl 0,1 N* : mélanger 23 ml de solution de perchlorure de fer R.P. à 27 % de FeCl_3 avec 77 ml d'HCl 0,1 N.

TECHNIQUE

— *Essai* :

Incuber à + 37° C le temps désiré deux séries de tubes à essais contenant respectivement pour l'activité cholinestérasique totale : 0,2 ml de préparation enzymatique ; 0,8 ml de solution de tampon barbital ; 1 ml de solution de substrat. Pour l'activité cholinestérasique spécifique : 0,2 ml de préparation enzymatique ; 0,1 ml de solution de diéthazine ; 0,7 ml de solution de tampon barbital ; 1 ml de solution de substrat.

Dans chaque série, stopper la réaction par addition de 1 ml de solution d'acide trichloracétique à 10 p. 100. Centrifuger. Prélever 1,5 ml de filtrat dans des tubes à essai. Ajouter 0,4 ml de solution d'hydroxylamine, agiter ; après deux minutes ajouter 0,3 ml d'HCl 4N, agiter ; ajouter 2 ml d'eau distillée. Effectuer la lecture au photocolorimètre à 520 $\mu\mu$.

— *L'étalonnage* :

Il est obtenu avec : 0 - 0,1... 0,9 - 1 ml de sol. de chlorhydrate d'acétylcholine à 1 p. 1000 (correspondant à 100 - 90... - 10 - 0 p. 100 d'hydrolyse) ; eau 0,2 ml ; solution tampon q.s.p. 2 ml ; solution trichloracétique 1 ml. Prélever 1,5 ml du mélange et traiter comme le filtrat trichloracétique des essais.

RESULTATS

Les résultats relatifs à plus de 128 reins de rats figurent dans les tableaux ci-joints (tableaux 18 et 19). L'activité cholinestérasique totale diminue puis revient à des taux voisins des taux initiaux. Dans ce laboratoire (17) une baisse plus sensible de la cholinestérase rénale avait été obtenue chez la Souris après intoxication au nitrate d'uranyle.

Les variations sont sensiblement les mêmes pour la cholinestérase vraie dont les fluctuations sont cependant plus irrégulières.

Au niveau du plasma, la cholinestérase totale décroît légèrement, puis s'élève fortement au-dessus des taux initiaux, la cholinestérase vraie est en général également plus élevée après intoxication.

Au niveau des hématies il n'y a que peu de variations des différentes activités cholinestérasiques. Les valeurs sanguines obtenues chez le Rat normal sont à rapprocher de celles rapportées par Vincent, Segonzac et Ghiloni (1275).

Tableau 18 : Pourcentages d'acétylcholine métabolisée avec les homogénats de reins de Rats après intoxication au nitrate d'uranyle

Nombre d'animaux		Cholinestérase totale						Cholinestérase vraie					
Dilutions de l'homogénat	Temps écoulé (heures)	20	10	10	12	12	12	10	8	8	8	8	8
		0	24	48	72	96		0	24	48	72		96
1/5	Temps d'incubation (heures)	M	σ	M	σ	M	σ	M	σ	M	σ	M	σ
	1	16,5	2,5	10,7	2,6	13,8	3,2	14,2	3,2	17,1	1,7	7,6	1,8
1/10	2	25,9	3,9	21,1	3,2	24,5	3,3	25,3	3,2	30,5	2,1	13,2	1,8
	1	12,9	2,2	9,1	3,2	9,7	2,8	9,0	2,5	12,0	2,0	6,2	2,4
	2	18,1	3,3	16,0	2,5	15,2	3,1	16,7	1,5	17,7	2,4	10,8	3,0
								12,8	2,6	14,4	1,3	10,3	3,1
												13,0	2,8

2 - Etude histo-enzymologique

PRINCIPE

Les activités cholinestérasiques sont appréciées selon une modification de la méthode de Koelle (680), Coers (257), Arvy (49), Gerebtzoff (456). La thiocholine libérée par hydrolyse enzymatique de l'acétylthiocholine donne un précipité blanc de thiocholine cuprique qui, avec le sulfure d'ammonium, se convertit en un dépôt brun foncé de sulfure de cuivre.

REACTIFS

- *Formol-Calcium* : sol. aqueuse de formol RP : 6 ml ; CaCl_2 , cristallisé : 1 g eau distillé q.s.p. 100 ml.
 - *Solution 1* : sol. aqueuse de glyccolite à 3,75 g p. 100.
 - *Solution 2* : solution aqueuse de sulfate de cuivre 0,1 M.
 - *Solution 3* : solution tampon Walpole 0,1 M de pH 5,0 : acide acétique XVI gtes, acétate de sodium 0,41 g, eau distillée q.s.p. 100 ml.
 - *Solution 4* : mélanger acétylthiocholine : 0,15 g, eau distillée : 0,75 ml, sol. de sulfate de cuivre 0,1 M : 0,25 ml. Centrifuger 15 minutes.
- Prélever le surnageant.
- *Solution aqueuse de sulfure d'ammonium* à 5 p. 100.

MODE OPERATOIRE

Prélever les reins, effectuer la fixation durant 4 heures au formol-calcium à + 4° C. Couper à congélation. Incuber 15 heures à + 37° C dans le milieu réactionnel : 0,2 ml de solution 1 ; 0,2 ml de solution 2 ; 5 ml de solution 3 ; 0,8 ml de solution 4 ; 3,8 ml d'eau distillée. Laver à l'eau distillée ; passer ensuite dans un bain de sulfure d'ammonium à 5 p. 100 ; laver à l'eau distillée, déshydrater et monter à l'aide de baume de Canada.

RESULTATS

Chez le témoin, sans diéthazine, la réaction est positive : au niveau de la corticale, sur des portions d'artères glomérulaires ou labyrinthiques et sur les parois des vaisseaux en arcade, au niveau de la médullaire sur diverses structures tubulaires, et enfin sur les tissus adipeux péri-rénal.

En présence de diéthazine la réaction est nettement affaiblie et ne demeure nettement positive que sur les glomérules.

Chez le traité sans diéthazine, la réaction présente un affaiblissement général marqué. En présence de diéthazine, la diminution de l'activité est encore plus marquée.

3 - Conclusions

Après intoxication au nitrate d'uranyle chez le Rat, les activités cholinestérasiques rénales présentent une baisse sensible qui est suivie macroscopiquement et microscopiquement.

CHAPITRE IX

ACTIVITE 5-NUCLEOTIDASIQUE (3.1.3.5.)

La 5-nucléotidase ou adénosine-monophosphatase (A.M.P. ase) décompose l'adénosine monophosphate (A.M.P.) en phosphate et en adénosine selon le schéma :



Nous avons suivi par voie macroscopique et par voie histochimique les variations de l'activité 5-nucléotidasique dans les reins de Rat après intoxication expérimentale au nitrate d'uranyle.

1 - Etude macroscopique

PRINCIPE

L'activité 5-nucléotidasique spécifique est appréciée selon la récente technique de Campbell, 1962 (206). Le Phosphate libéré après incubation est dosé photocolorimétriquement selon la technique de Fiske et Subbarow (405). La 5-nucléotidase présente un optimum à pH 7,5. L'interférence avec la phosphatase alcaline est levée par une double détermination dont l'une en présence de nickel élimine la 5-nucléotidase.

REACTIFS

- *Solution de sulfate de manganèse 20 mM (PM = 169,01) ; solution aqueuse à 3,3802 g p. litre.*
- *Solution de tampon barbital 40 mM : Ajuster à pH 7,5 avec HCl. (= 8,248 g/l).*
- *Solution d'adénosine-5-monophosphate disodique (A.M.P. Na₂) 10 mM. (PM = 411) (4,11 mg/ml).*
- *Solution de Chlorure de nickel 0,1 M ; PM = 237,70 ; (23,77 g/l).*
- *Solution d'acide trichloracétique à 10 p. 100.*
- *Solution de molybdate acide d'ammonium à 5 % dans SO₄H₂ 3 N : Molybdate d'ammonium 5 g ; SO₄H₂ concentré 14,7 g ; eau distillée q.s.p. 100 ml.*
- *Réactif de Fiske et Subbarow à l' amino-naphtol : Acide l-amino-2-naphtol 4-sulfonique 0,2 g ; métabisulfite de sodium 12 g ; sulfite anhydre de sodium 1,2 g ; eau distillée, q.s.p. 100 ml.*

— Solution aqueuse de phosphate monopotassique à 0,5 mM par litre (PM = 136,09).

MODE OPERATOIRE

— Incuber à + 37° C, le temps désiré, deux séries de tubes A et B, contenant respectivement : *série A* : 0,2 ml de préparation enzymatique ; 0,1 ml de solution de sulfate de manganèse ; 1,5 ml de tampon barbital ; 0,2 ml de solution d'A.M.P. ; *série B* : 0,2 ml de préparation enzymatique ; 0,1 ml de solution de sulfate de manganèse ; 0,2 ml de solution de chlorure de nickel ; 1,3 ml de tampon barbital ; 0,2 ml de solution d'A.M.P.

Déféquer en fin d'incubation par 2 ml de solution d'acide trichloracétique. Prélever 2 ml de surnageant. Doser le phosphore selon Fiske et Subbarow ajouter à chaque prise d'essai, 1 ml de molybdate d'ammonium en milieu sulfurique, puis 4 ml d'eau, 0,5 ml de réactif de Fiske, et de

Tableau 20 : Pourcentages d'adénosine-monophosphate de sodium métabolisé avec les homogénats de reins de Rats après intoxication au nitrate d'uranyle.

Nombre d'animaux		11		8		5		7		6	
Dilutions de l'homogénat	Temps écoulé en (heures)	0		24		48		72		96	
	Temps d'incubation (minut.)	M	σ	M	σ	M	σ	M	σ	M	σ
1/100	30	30,2	2,9	23,3	3,9	18,0	2,3	17,8	0,7	14,7	2,2
	60	55,4	4,8	36,3	5,9	32,5	5,4	34,3	3,7	28,0	5,3
1/200	30	15,3	2,9	13,1	4,4	9,6	1,9	8,6	1,3	7,5	1,0
	60	27,6	4,9	21,1	4,8	16,4	3,0	16,5	2,9	12,8	2,1

Tableau 21 : Pourcentage d'adénosine-monophosphate métabolisé avec les sangs de Rats après intoxication au nitrate d'uranyle.

Nombre d'animaux			16		10		10		10		10	
Hématies	Dilutions	Temps écoulé (heures)	0		24		48		72		96	
		Temps d'incubation (heures)	M	σ	M	σ	M	σ	M	σ	M	σ
	1/5	18	7,3	2,6	8,5	3,7	8,4	2,6	8,5	2,6	7,9	2,0
		24	10,7	3,1	11,1	4,2	12,9	3,9	11,9	3,4	12,0	1,8
	1/10	18	3,5	1,4	4,4	2,9	4,5	2,7	3,6	1,3	2,7	0,8
		24	5,1	2,3	5,2	2,2	6,6	2,3	4,6	1,2	5,0	2,0

l'eau distillée q.s.p. 10 ml. Lire 5 minutes après à 650 m μ . L'activité 5-nucléotidasique spécifique est représentée par la différence entre les valeurs données par la série A et celles données par la série B.

— *L'étalonnage* est obtenu avec la solution de PO₄H₂K à 0,5 mM/litre. Mettre dans une gamme de tubes : 0 - 0,2 - 0,4 - ... - 1,8 - 2,0 ml, de cette solution, et compléter à 2 ml avec de l'eau distillée, dans chaque tube ; traiter comme les 2 ml de surnageant (coloration avec la méthode de Fiske).

RESULTATS

Les essais effectués sur 74 reins de rats nous permettent de déceler une baisse très marquée de la 5-nucléotidase rénale (— 50 p. 100) après intoxication au nitrate d'uranyle (Tableau 20). Elle se révèle plus importante que celle relevée dans ce Laboratoire dans le rein de Souris lors d'expériences analogues (18).

2 - Etude histo-enzymologique

PRINCIPE

L'activité 5-nucléotidasique est appréciée selon une modification de la méthode de Waschstein-Meisel (1295). Le phosphate libéré par hydrolyse enzymatique de l'A.M.P. est transformé en phosphate de plomb puis révélé au sulfure d'ammonium par la coloration brune de sulfure de plomb obtenu .

REACTIFS

- *Formol-calcium* : sol. aqueuse de formol R.P. : 6 ml ; CaCl₂ cristallisé : 1 g ; eau distillée q.s.p. 100 ml.
- *Adénosine-5-monophosphate disodique*.
- *Tampon tris 0,2 M de pH 7,2* : 10 ml de solution A : (tris : 1,21 g acide maléique : 1,16 g ; eau distillée q.s.p. 50 ml) et 12 ml de solution B (soude 0,4 g ; eau distillée q.s.p. 50 ml).
- *Nitrate de plomb*.
- *Solution aqueuse de saccharose à 2 p. 100*.
- *Solution aqueuse d'acide acétique à 0,5 p. 100*.
- *Solution aqueuse de sulfure d'ammonium à 5 p. 100*.

MODE OPERATOIRE

Prélever les reins, effectuer la fixation durant 2 h. au formol-calcium à + 4° C. Couper à congélation. Recevoir les coupes de 20 à 30 μ d'épaisseur dans une solution de saccharose à 2 p. 100. Les porter dans le bain d'incubation (1 ctg d'A.M.P. ; 3,5 ctg de nitrate de plomb ; 1 ctg de sulfate de magnésium ; 30 ml d'eau distillée ; 20 ml de tampon tris). Maintenir 30 minutes à l'étuve à + 37° C. En fin d'incubation, laver à l'eau distillée, puis à la solution aqueuse acétique ; les immerger dans le bain de sulfure d'ammonium à 5 p. 100 jusqu'à virage au brun ; laver à l'eau distillée. Déshydrater (alcool à 50, à 90, à 100, xylol), monter à l'aide de baume de Canada.

RESULTATS

Chez le témoin, la réaction caractérisant l'activité enzymatique est positive sur les tubes contournés corticaux, les structures de la zone médullaire sont négatives. Après intoxication au nitrate d'uranyle il est observé une baisse très importante de l'activité enzymatique ; seul le *cortex corticis* semble épargné. Il apparaît par ailleurs une hyperactivité 5-nucléotidasique compensatrice sur certains tubes isolés au sein de structures parenchymateuses altérées.

3 - Conclusions

L'activité 5-nucléotidasique rénale est très fortement abaissée dans le rein de Rat au cours de l'intoxication expérimentale au nitrate d'uranyle.

CHAPITRE X

ACTIVITE GLUCOSE-6-PHOSPHATASIQUE (3.1.3.9.)

La glucose-6-phosphatase (G-6-Pase) hydrolyse le glucose-6-phosphate (G-6-P) en glucose et en phosphate. Cette enzyme a été isolée dans le foie de Rat par Swanson (1198) qui en montra l'étroite spécificité. Nous avons suivi par voie macroscopique et par voie histochimique les variations de l'activité glucose-6-phosphatasique (G-6-Pasique) dans les reins de Rat et de Souris après intoxication expérimentale au nitrate d'uranyle.

1 - Etude macroscopique

PRINCIPE :

L'activité G-6-Pasique est appréciée d'après une modification de la méthode de Swanson (1198). Après incubation de l'homogénat à + 37° C, en présence de tampon maléate de pH 6,5, le phosphate, libéré du G-6-P par l'action de l'enzyme, est dosé photolorimétriquement selon la technique de Fiske et Subbarow (404).

REACTIFS :

— *G-6-P, 0,02 M* : Prélever dans un tube à centrifuger 260 mg G-6-P Ba, 7H₂O ajouter, 2 ml d'eau et HCl (N) q.s.p. dissoudre ; triturer à l'aide d'un agitateur. Ajouter 4,6 ml de solution aqueuse de sulfate de soude anhydre à 5 p. 100. Centrifuger. Vérifier si l'on a précipitation totale par une nouvelle addition de solution de SO₄Na₂. Quand cela est atteint, prélever le surnageant, l'amener à pH 6,5 par NaOH (N) et diluer à 25 ml avec de l'eau distillée. Conserver à — 30° C.

— *Tampon de pH 6,5* : Dissoudre 116 mg d'acide maléique dans 5 ml d'eau. Amener la solution à pH 6,5 par NaOH (N) et porter le volume à 10 ml avec de l'eau distillée. Conserver à + 4° C.

— *Préparation enzymatique* : Effectuer l'homogénat de rein dans l'eau glacée, le centrifuger 5 minutes à moins de 1.800 tours par minute.

— *Acide trichloracétique* : Solution aqueuse à 10 p. 100.

— *Solution de Molybdate acide d'Ammonium* à 5 p. 100 dans SO₄H₂ 3 N. Mélanger : molybdate d'ammonium 5 g, SO₄H₂ concentré 14,7 g ; eau distillée q.s.p. 100 ml.

— *Réactif de Fiske et Subbarow à l'amino-naphtol* : Mélanger : acide I-amino 2-naphtol 4-sulfonique : 0,2 g ; métabisulfite de sodium : 12 g ; sulfite anhydre de sodium : 1,2 g ; eau distillée q.s.p. 100 ml. Porter le tout 10 minutes à l'homogénéiseur Virtis 45. Conserver à l'abri de la lumière.

— *Solution étalon* : solution aqueuse de $\text{PO}_4\text{H}_2\text{K}$ à 218 mg par litre. (50 μg de P par ml).

MODE OPERATOIRE

— Pratiquer l'incubation durant 30 et 60 minutes, dans un bain-marie maintenu à + 37° C par un thermostat « Thermomix 2 », avec une série de tubes contenant : 0,5 ml de substrat ; 0,4 ml de tampon et 0,1 ml de préparation enzymatique.

En fin d'incubation, déféquer par addition d'un ml de solution d'acide trichloracétique et porter durant 5 minutes au bain de glace ; puis centrifuger.

Prélever 0,31 ml de surnageant, ajouter eau q.s.p. 1 ml, puis 1 ml de solution de molybdate d'ammonium en milieu sulfurique, puis 3 ml d'eau distillée ; 0,5 ml de réactif de Fiske et Subbarow et de l'eau distillée q.s.p. 10 ml. Après 5 minutes de repos effectuer la lecture au photocolorimètre à 650 m μ .

— Réaliser l'étalonnage à l'aide de la solution aqueuse étalon de phosphate monopotassique à 218 mg par litre dont des volumes de 0 - 0,1... 0,9 - 1 ml additionnés de 1 - 0,9... 0,1 - 0 ml d'eau, seront additionnés d'1 ml de solution de molybdate d'ammonium... etc... Ces solutions correspondront respectivement à 0 - 10... 90 - 100 p. 100 d'hydrolyse.

Tableau 22 : Pourcentages de glucose-6-phosphate métabolisé avec les homogénats de reins de Souris après intoxication au nitrate d'uranyle.

Nombre d'animaux		16		7		7		7		9	
Dilutions de l'homogénat	Temps écoulé (heures)	0		24		48		72		96	
	Temps d'incubation (minutes)	M	σ	M	σ	M	σ	M	σ	M	σ
1/25	30	16,1	3,7	10,9	2,8	7,7	1,7	7,7	2,9	5,7	1,7
	60	22,7	3,7	16,7	5,3	11,5	3,5	12,0	3,6	8,4	2,4
1/50	30	7,4	1,8	5,9	2,2	3,4	1,2	4,0	1,1	2,4	1,1
	60	11,2	2,1	8,4	2,3	5,3	2,0	5,9	1,5	3,5	1,2

RESULTATS :

Les expériences relatives à 92 reins de Souris et à 68 reins de Rats nous permettent de déceler une baisse très marquée (plus de 50 p. 100 de la valeur initiale) de l'activité G-6-Pasique rénale après intoxication au nitrate d'uranyle (tableaux 22 et 23) alors que les protéines biurétiques ne sont que très faiblement abaissées. Il est à noter que chez le Rat les teneurs enzymatiques plasmatiques que nous avons observées présentent une légère élévation et les teneurs érythrocytaires ne sont que peu modifiées (plasma non dilué, après 30 min. d'incubation : témoin 5 p. 100, traité 2^e jour : 7 p. 100 ; lysat d'hématies au 1/4 : témoin 3 p. 100, traité 2^e jour : 2,5 p. 100).

Tableau 23 : Pourcentages de glucose-6-phosphate métabolisé avec les homogénats de reins de Rats après intoxication au nitrate d'uranyle.

Nombre d'animaux		15		5		5		5		4	
Dilutions de l'homogénat	Temps écoulé (heures)	0		24		48		72		96	
	Temps d'incubation (minutes)	M	σ	M	σ	M	σ	M	σ	M	σ
1/10	30	25,3	3,7	18,5	2,0	13,7	2,4	16,0	3,0	13,3	2,7
	60	36,4	8,6	32,1	6,9	22,8	2,8	23,2	8,0	17,8	3,7
1/20	30	12,0	3,3	9,2	0,09	6,9	2,0	7,2	1,6	6,6	1,1
	60	19,6	4,1	16,1	4,8	11,3	2,5	11,5	4,4	8,0	1,7

2 - Etude histo-enzymologique

PRINCIPE :

L'activité G-6-Pasique est appréciée d'après une modification de la méthode de Wachstein-Meisel (1295). Le phosphate libéré par hydrolyse enzymatique du G-6-P est transformé en phosphate de plomb puis révélé au sulfure d'ammonium par la coloration brune du sulfure de plomb obtenu.

REACTIFS

- *Formol - calcium* : sol. aqueuse de formol R.P. : 6 ml ; Cl_2Ca cristallisé 1 g ; eau distillée q.s.p. 100 ml.
- *Glucose-6-phosphate disodique*.
- *Tampon tris 0,05 M de pH 6,7* : 25 ml de solution aqueuse de tris-hydroxyméthyl aminométhane à 2,42 g p. 100 contenant 23,2 g p. 100 d'acide maléique ; 21,9 ml de NaOH (0,2 N) ; eau q.s.p. 100 ml.
- *Nitrate de plomb*.
- *Solution aqueuse de saccharose* à 2 p. 100.
- *Solution aqueuse d'acide acétique* à 0,5 p. 100.
- *Solution aqueuse de sulfure d'ammonium* à 5 p. 100.

MODE OPERATOIRE

Prélever les reins, effectuer la fixation durant 1 h. au formol calcium à + 2° C. Couper à congélation. Recevoir les coupes de 20 à 30 μ d'épaisseur dans une solution de saccharose à 2 p. 100. Les porter dans le bain d'incubation (1 ctg de G-6-P Na₂, 3 ctg de nitrate de plomb, 10 ml de tampon tris de pH 6,7 et 15 ml d'eau). Maintenir 15 et 10 minutes à l'étuve à + 37° C. En fin d'incubation, laver les coupes à l'eau distillée, puis à la solution aqueuse acétique ; les immerger dans le bain de sulfure d'ammonium à 5 p. 100 jusqu'à virage au brun, laver à l'eau distillée. Déshydrater (alcool à 50, à 90, à 100, xylol), monter à l'aide de baume de Canada.

RESULTATS

Dans le rein de *Rat* l'activité G-6-Pasique présente chez les témoins une forte positivité cytoplasmique sur l'ensemble des tubes contournés de la corticale et une réactivité plus faible dans la zone médullaire haute de portions droites des segments urinaires proximaux. Chez les traités on observe les 1^{er} et 2^e jours d'intoxication une diminution du nombre des tubes positifs, une baisse de l'intensité de la réaction sur les tubes, la disparition complète des images médullaires. Le 3^e jour, l'activité G-6-Pasique présente des images de diffusion sur les structures tubulaires altérées avec au contraire une notable exaltation sur certains tubes (processus de régénération tubulaire de compensation). Le 4^e jour, l'activité G-6-Pasique présente une nouvelle diminution.

Dans le rein de *Souris* la G-6-Pase est positive sur les tubes contournés corticaux chez les témoins. Une baisse générale de l'activité enzymatique cytoplasmique apparaît chez les traités.

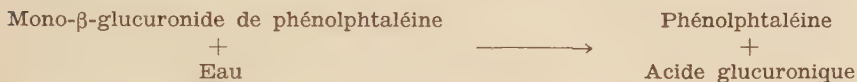
3 - Conclusions

Une diminution de plus de 50 p. 100 de l'activité G-6-Pasique rénale a été décelée, chez le Rat et la Souris, par voie biochimique et par voie histo-enzymologique, après intoxication expérimentale au nitrate d'uranyle.

CHAPITRE XI

ACTIVITE β -GLUCURONIDASIQUE (3.2.1.31.)

La β -glucuronidase appartient à la classe des hydrolases susceptibles de scinder, ou de synthétiser, les glucuronides naturels ou synthétiques. Cette enzyme présente une très large répartition dans le règne animal et le règne végétal. Elle catalyse des réactions telles que celle désignée ci-dessous :



Dans ce laboratoire, les Professeurs Bastide et Dastugue ont déjà examiné la répartition de cette enzyme dans le placenta humain, les sangs de la mère et du nouveau-né, dans la série animale et ont étudié ses effecteurs.

Nous avons suivi par voie macroscopique et par voie histochimique les variations de l'activité β -glucuronidasique dans les reins de rats et de souris après intoxication expérimentale au nitrate d'uranyle.

1 - Etude macroscopique

PRINCIPE

La technique utilisée est celle de Talalay et coll. (1205). L'hydrolyse enzymatique du glucuronide de phénolphtaléine (P.P.G.) à pH 4,5 à + 37° C, libère la phénolphtaléine de façon quantitative. Celle-ci est évaluée photométriquement en milieu alcalin (pH 10,45) à 550 m μ .

REACTIFS

- *Solution de P.P.G. 0,0005 M* : Solution aqueuse à 12,35 mg de P.P.G. pour 50 ml, à préparer extemporanément.
- *Solution de tampon acéto-acétique 0,1 M de pH 4,5* : acétate de sodium 5,785 g, acide acétique 3,25 ml, eau q.s.p. 1000 ml.
- *Solution de tampon glycocolle 0,4 M de pH 10,45* : il est obtenu à partir de deux solutions différentes A et B. Solution A : glycocolle 7,505 g, Cl Na R.P. 5,850 g ; alcool à 80° : 20 ml ; eau distillée q.s.p. 1000 ml. Solution B : soude 0,4 N. Mélanger extemporanément 56 ml de la solution A, à 44 ml de la solution B.
- *Solution d'acide trichloracétique 0,5 N* : solution aqueuse à 81,75 g p. 1000 ml.
- *Solution de soude 0,5 N*.

MODE OPERATOIRE

— *Incubation* : Introduire dans un tube à centrifuger (*témoin*) 2 ml de tampon acéto-acétique, 1 ml de la solution de P.P.G. et 1 ml d'eau distillée. Procéder de la même façon pour les tubes suivants mais en remplaçant l'eau distillée par 1 ml de la préparation enzymatique (*essai*). Incuber à 37° 5 durant le temps choisi. Verser ensuite dans chaque tube 2 ml de la solution d'acide trichloracétique, centrifuger et prélever 3 ml de surnageant, ajouter 1 ml de la solution de soude et compléter à 10 ml par le tampon glyccolcolle. Apprécier le pourcentage de scission enzymatique au photocolorimètre sur 550 m μ .

— *Etalonnage* : Comparer la coloration obtenue à celle d'une gamme étalon en phénolphthaléine 0,0005 M dans l'alcool à 80°. Cette gamme est préparée dans des conditions semblables mais sans incubation (soit, dans une série de tubes, 0 - 0,05 - 0,10... 0,50 ml de la solution de colorant qui correspond respectivement à 0 - 10 - 20... 100 pour 100 de scission enzymatique).

RESULTATS

Chez la *Souris* (102 reins examinés) il est noté une baisse sensible 24 h. après l'injection de nitrate d'uranyl et un retour progressif à la normale en 96 h. (Tableau 24). Chez le *Rat* (76 reins examinés) le phénomène est analogue mais cette baisse d'activité enzymatique est plus marquée 48 h. après le début de l'intoxication (Tableau 25). Chez cet animal les taux plasmatiques et érythrocytaires que nous avons également mesurés, ne sont que peu ou irrégulièrement modifiés. Nous obtenons après 2 h. d'incubation les pourcentages de substrat métabolisé suivants, respectivement 0 - 24 - 48 - 72 et 96 h. après le début de l'intoxication : plasma au 1/20 : 7,5 $\pm$ 1,9 — 8,0 $\pm$ 3,2 — 6,8 $\pm$ 3,2 — 7,7 $\pm$ 1,9 — 6,1 $\pm$ 3,0 ; hématies au 1/200 : 12,1 $\pm$ 2,5 — 8,5 $\pm$ 2,6 — 12,7 $\pm$ 3,1 — 15,4 $\pm$ 4,6 — 9,0 $\pm$ 3,0.

2 - Etude histo-enzymologique

PRINCIPE

La β -glucuronidase est appréciée selon la technique de Seligman, Tsou, Rutenburg et Cohen (1125). La substance naphtholique libérée par hydrolyse du substrat se combine avec le diazonium de couplage pour donner un formazan coloré et insoluble.

REACTIFS :

- *Formol calcium* : sol. aqueuse de formol R.P. : 10 ml ; Cl₂Ca cristallisé 1 g, eau distillée q.s.p. 100 ml.
- *Solution aqueuse de saccharose* à 2 p. 100.
- *Tampon phosphate-citrate* 0,2 M de pH 4,95.
- *Tampon phosphate* 0,2 M de pH 7,5.
- *Solution hydro-alcoolique de 6 bromo-2-naphtyl- β -D-glucuronide* 3 ctg de substrat dissous dans 5 ml d'alcool absolu, puis dans 20 ml de tampon phosphate-citrate et eau q.s.p. 100 ml.
- *Solution de fast Blue B salt* dans le tampon phosphate de pH 7,5 à 1 mg p. 1 ml.
- *Solution aqueuse d'acide acétique* à 0,1 p. 100.

Tableau 24 : Pourcentages de mono- β -glucuronide de phénolphtaléine métabolisé avec les homogénats de reins de Souris après intoxication au nitrate d'uranyle.

Nombre d'animaux		28		17		22		18		19	
Dilutions de l'homogénat	Temps ��cou- là (heures)	0		24		48		72		96	
	Temps d'incubation (minutes)	M	σ	M	σ	M	σ	M	σ	M	σ
1/20	30	19,4	4,9	15,6	4,9	19,3	5,0	22,0	4,7	20,4	2,5
	60	32,1	5,5	31,8	4,9	34,8	8,2	36,3	5,3	35,3	5,5
	120	53,1	10,9	50,3	10,0	54,9	10,6	59,7	11,0	51,4	10,7
1/40	30	14,5	5,5	12,5	3,3	13,4	3,2	13,8	4,0	15,0	2,5
	60	27,0	6,2	25,1	6,4	26,3	7,6	29,3	9,3	24,8	4,1
	120	43,1	9,0	39,0	9,6	46,7	9,0	52,6	7,8	39,8	9,1

Tableau 25 : Pourcentages de mono- β -glucuronide de phénolphtaléine métabolisé avec les homogénats de reins de Rats après intoxication au nitrate d'uranyle.

Nombre d'animaux		16		10		10		10		9	
Dilutions de l'homogénat	Temps ��cou- là (heures)	0		24		48		72		96	
	Temps d'incubation (minutes)	M	σ	M	σ	M	σ	M	σ	M	σ
1/40	30	21,0	4,8	19,8	4,1	17,3	3,9	19,3	4,4	21,5	5,0
	60	38,5	9,0	35,6	8,1	30,4	7,6	34,1	8,3	36,6	8,6
	120	62,1	12,2	59,2	11,9	54,8	9,4	55,5	10,5	56,8	12,2
1/80	30	15,3	3,9	15,3	3,0	11,7	3,0	13,4	3,6	14,7	3,6
	60	29,9	7,6	28,9	5,8	24,2	6,0	27,7	5,5	27,3	5,7
	120	54,6	10,0	49,3	11,6	45,6	9,3	52,6	13,6	47,0	13,5

MODE OPERATOIRE

Prélever les reins, effectuer la fixation durant 2 h. au formol calcium neutralisé, à + 2° C. Couper à congélation. Recevoir les coupes de 20 à 30 μ d'épaisseur dans une solution de saccharose à 2 p. 100. Les porter dans le bain d'incubation solution hydro-alcoolique tamponnée de substrat. Maintenir 4 à 6 h. à l'étuve à + 37° C. Laver à l'eau distillée ; immerger dans la solution tamponnée de fast blue B, laver à l'eau distillée, puis avec la solution acétique et monter à l'aide de glycérine.

RESULTATS

Chez le *Rat*, la β -glucuronidase donne une forte réaction sur le cortex rénal, la positivité est nette sur les cytoplasmes tubulaires, les glomérules sont négatifs. Les traités présentent un affaiblissement marqué à partir du 2^e jour d'intoxication par le nitrate d'uranyle, les tubes situés dans le *cortex corticis* semblent garder relativement plus d'activité par rapport aux autres tubes du cortex. Il apparaît des réactions tubulaires partielles en certains points de la zone médullaire.

Chez la *Souris*, l'enzyme est surtout localisée aux tubes contournés et les variations après intoxication, apparaissent assez parallèles à celles décelées chez le *Rat*.

3 - Conclusions

L'activité β -glucuronidasique ne présente pas de variations très marquées dans les homogénats de reins de Rats et de Souris après intoxication au nitrate d'uranyle ; il en est de même dans les hématies et le plasma. Cependant, du point de vue histologique, il est observé une modification dans la répartition de l'activité enzymatique des tubes contournés.

CHAPITRE XII

ACTIVITE LEUCINE-AMINOPEPTIDASIQUE (3.4.1.1.)

La leucine-aminopeptidase est une exopeptidase présente chez les bactéries, les plantes, les animaux et dont la distribution est apparemment intra-cellulaire dans tous les tissus de ces derniers. Elle hydrolyse un grand nombre d'amides et de peptides qui possèdent un groupement amine libre et une configuration L. Sa dénomination est due au fait que la L-leucinamide et les peptides à leucine sont hydrolysés, tandis que les substrats N-acétylés sont résistants. *In vitro* cette enzyme catalyse également la scission du chlorhydrate de L-leucyl- β -naphtylamide en leucine et en β -naphtylamine.

Quelques variations pathologiques des taux sériques et urinaires ont été récemment rapportées par plusieurs auteurs, notamment dans les maladies des systèmes hépatobiliaires et pancréatiques et dans ce Laboratoire ses fluctuations ont été suivies dans le placenta, les sangs de la mère et du nouveau-né ainsi que dans les plaquettes sanguines. Nous avons suivi par voie macroscopique et par voie histochimique les variations rénales de la L.A.P. chez le Rat et la Souris intoxiqués au nitrate d'uranyle.

1 - Etude macroscopique

PRINCIPE

L'activité leucine-aminopeptidasique (L.A.P.) est appréciée selon la technique de Goldbarg et Rutenburg (480) avec quelques modifications.

L'activité L.A.P. est proportionnelle à la quantité de β -naphtylamine libérée par hydrolyse du L-leucyl- β -Naphtylamide. La β -naphtylamine est estimée par photocolorimétrie selon la réaction de Bratton et Marshall (167).

L.A.P.

L-leucyl- β -Naphtylamide + eau $\longrightarrow$ L-Leucine + β -Naphtylamine

REACTIFS

— *Solution tampon de phosphates 0,2 M de pH 7,0* : mélanger en proportions convenables $\text{PO}_4\text{H}_2\text{K}$ à 27,4 g p. l (40 ml) et PO_4HNa_2 , 12 H_2O à 71,6 g p. l (60 ml). Conserver à + 4° C.

— *Solution de L-leucyl- β -naphtylamide, HCl* : 3,425. 10⁻⁴ M. (PM = 292,7). Préparer une solution aqueuse de chlorhydrate de L-leucyl- β -naphtylamide à 0,2 mg par ml et mélanger à parties égales avec le tampon phosphate. Répartir en flacons de polythène. Conserver à — 25° C.

— *Solution aqueuse de nitrite de sodium* à 0,1 p. 100 : Préparer quotidiennement la solution dans l'eau glacée. Conserver à + 4° C.

— *Solution aqueuse de sulfamate d'ammonium* à 0,5 p. 100 : Conserver à + 4° C.

— *Solution de chlorhydrate de N-naphtyléthylènediamine* à 0,05 p. 100 dans l'éthanol à 95°, à conserver à + 4° C dans un flacon en verre coloré.

— *Solution aqueuse d'acide trichloracétique* à 15 p. 100.

— *Solution de β -naphtylamine* à $3,425 \cdot 10^{-4}$ M (PM = 143,2). Préparer une solution mère : 49,0 mg de β -naphtylamine, 50 ml d'éthanol à 95°, eau q.s.p. 100 ml. La solution aqueuse à 4,90 mg pour 100 ml, s'obtient par dilution au 1/10 de la solution mère.

MODE OPERATOIRE

— *Pour chaque essai*, incuber au thermostat Thermomix à + 37° C, le temps désiré, trois tubes :

● essai : (hydrolyse enzymatique) 1 ml de préparation enzymatique + 1 ml de solution de substrat $3,425 \cdot 10^{-4}$ M ;

● témoin : (hydrolyse spontanée) : 1 ml d'eau + 1 ml de solution de substrat $3,425 \cdot 10^{-4}$ M ;

● témoin : (substances diazotables de la préparation enzymatique) : 1 ml de préparation enzymatique + 1 ml d'eau.

Stopper la réaction par addition de 1 ml d'acide trichloracétique à 15 p. 100 ; agiter, centrifuger. Prélever 1 ml de surnageant et ajouter successivement à la température du laboratoire :

— 1 ml de nitrite de sodium à 0,1 p. 100, agiter, repos 3 min.

— 1 ml de sulfamate d'ammonium à 0,5 p. 100, agiter, repos 2 min.

— 2 ml de solution de N-naphtyléthylènediamine à 0,05 p. 100, agiter, repos 20 à 60 min. à + 20° C.

Effectuer la lecture au photocolorimètre à 560 m μ .

Tableau 26 : Pourcentages de L-leucyl- β -naphtylamide métabolisé avec les homogénats de reins de Souris après intoxication au nitrate d'uranyle.

Nombre d'animaux		24		12		12		12		12	
Dilutions de l'homogénat	Temps écoulé (heures)	0		24		48		72		96	
	Temps d'incubation (min.)	M	σ	M	σ	M	σ	M	σ	M	σ
1/1000	30	41,2	6,4	33,8	3,9	34,0	3,2	28,3	3,7	28,4	1,2
	60	71,9	7,1	59,0	5,3	62,0	5,4	50,4	3,0	54,2	6,7
1/2000	30	23,4	4,3	18,3	3,6	20,4	3,2	16,1	3,3	15,9	2,7
	60	42,8	7,9	32,6	3,8	34,5	7,0	27,2	2,1	30,0	4,1

Tableau 27 : Pourcentages de L-leucyl- β -naphtylamide métabolisé avec les homogénats de reins de Rats après intoxication au nitrate d'uranyle.

Nombre d'animaux		20		11		12		12		11	
Dilutions de l'homogénat	Temps écoulé (heures)	0		24		48		72		96	
	Temps d'incubation (min.)	M	σ	M	σ	M	σ	M	σ	M	σ
1/2500	30	45,4	5,5	35,1	3,2	31,3	4,0	30,1	3,8	25,1	1,8
	60	70,8	6,0	59,1	4,9	49,1	4,0	52,5	5,3	42,6	3,7
1/5000	30	23,9	3,2	17,9	5,4	16,5	2,4	14,8	2,2	12,3	1,5
	60	42,2	5,3	32,5	3,3	28,4	2,8	28,8	2,5	23,2	2,3

Tableau 28 : Pourcentages de L-leucyl- β -naphtylamide métabolisé avec les sangs de Rats après intoxication au nitrate d'uranyle.

Nombre d'animaux			20		11		12		12		11	
Dilutions		Temps écoulé (heures)	0		24		48		72		96	
		M	σ	M	σ	M	σ	M	σ	M	σ	
Plasma	1/10	30	21,1	2,7	21,4	3,3	24,0	1,3	21,6	1,9	24,1	0,9
		60	38,1	4,5	39,0	7,1	40,9	3,1	39,5	3,5	37,4	4,8
	1/20	30	12,8	2,0	13,0	2,2	12,8	1,1	11,9	1,5	13,0	1,1
		60	23,6	3,1	23,3	5,0	24,8	1,6	23,1	2,7	21,7	2,4
Hématies	1/100	30	30,5	4,0	31,7	2,3	27,5	2,3	27,5	1,3	28,1	1,3
		60	58,2	5,3	57,3	3,1	51,2	7,6	55,2	3,5	51,4	4,1
	1/200	30	15,1	1,7	15,7	1,2	13,1	1,1	14,1	1,2	13,6	1,4
		60	30,2	3,8	28,2	2,0	25,1	4,5	27,2	2,5	26,6	1,4

— L'étalonnage est pratiqué avec la solution de β -naphtylamine 3,425 M, dont des volumes de 0-0,1... 0,9-1 ml additionnés de 1-0,9... 0,1-0 ml d'eau seront mis à la place du substrat et correspondront respectivement à 0 - 10... 90 - 100 p. 100 d'hydrolyse.

RESULTATS

Les expériences relatives à 144 reins de souris et 132 reins de rats nous permettent de déceler une diminution marquée et continue de l'activité enzymatique atteignant au 4^e jour de l'intoxication près de 50 p. 100 de la valeur initiale (tableaux 26 et 27). Les valeurs plasmatiques et érythrocytaires demeurent pratiquement inchangées (tableau 28).

2 - Etude histo-enzymologique

PRINCIPE :

L'activité leucine-aminopeptidasique est appréciée d'après la méthode de Nachlas, Crawford et Seligman, 1957 (862). Le composé naphtholique libéré se combine avec le diazonium de couplage pour donner un formazan coloré et insoluble.

REACTIFS :

- *Formol-calcium* : sol. aqueuse de formol R.P. : 6 ml ; CaCl_2 cristallisé 1 g ; eau distillée q.s.p. 100 ml.
- *Solution aqueuse de saccharose* à 2 p. 100.
- *Solution aqueuse de L-leucyl- β -naphtylamine*, HCl à 8 mg p. ml.
- *Tampon acéto-acétique* 0,1 M de pH 6,5.
- *Solution aqueuse de ClNa* à 0,85 p. 100.
- *Fast-blue B salt*.
- *Solution aqueuse de cyanure de potassium* à $2,10^{-2}$ M.
- *Solution aqueuse de sulfate de cuivre* 0,1 M.

MODE OPERATOIRE

Prélever les reins, opérer sur tissus frais ou effectuer la fixation durant 4 h. au formol calcium à + 2° C. Couper à congélation. Recevoir les coupes de 20 à 30 μ d'épaisseur dans une solution de saccharose à 2 p. 100. Les porter dans le bain d'incubation (1 ml de L-leucyl- β -naphtylamine à 8 mg par ml ; 10 ml de tampon acéto acétique de pH 6,5 ; 8 ml de ClNa à 0,85 p. 100 ; 1 ml de CNK à $2,10^{-2}$ M ; 10 mg de Fast blue B salt). Maintenir 15-30 et 60 min. à l'étuve à + 37° C. En fin d'incubation rincer avec la solution de ClNa durant 2 min. ; immerger dans la solution de sulfate de cuivre durant 2 min. pour stabiliser la coloration. Deshydrater à l'alcool. Monter à l'aide de baume de Canada.

RESULTATS

Dans le rein de *Rat* l'activité L.A.P. présente une positivité très marquée sur la zone corticale avec accentuation sur la corticale interne, la zone médullaire est totalement négative. Dès le premier jour de l'intoxication, la baisse considérable de la L.A.P. est générale notamment au niveau de la corticale externe : *cortex corticis*. Cette baisse s'accroît dès le 2^e jour et elle est accompagnée d'une apparition parallèle de légères positi-

vités enzymatiques dans la médullaire au niveau de portions tubulaires droites. Ce tableau persiste les 3^e et 4^e jours.

Dans le rein de *Souris*, l'activité L.A.P., positive dans le cytoplasme des tubes contournés n° 1, est maxima sur la corticale interne, la médullaire étant négative. La baisse observée, après intoxication, paraît moins marquée que chez le Rat.

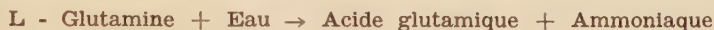
3 - Conclusions

Chez le Rat et la *Souris* après intoxication au nitrate d'uranyle l'activité leucine-amino-peptidasique rénale est abaissée de près de 50 p. 100, alors que les taux plasmatiques et érythrocytaires demeurent inchangés.

CHAPITRE XIII

ACTIVITE GLUTAMINASIQUE I. (3.5.1.2.)

Les glutaminases agissent sur la glutamine pour la transformer en acide glutamique avec libération d'ammoniaque selon le schéma :



Les glutaminases existent dans de nombreux tissus végétaux et animaux. Chez l'animal la glutamine représente une forme de détoxication de l'ammoniaque. On distingue :

- la glutaminase 1 (activée par les phosphates), glutaminase vraie, présente dans le rein où elle joue un rôle dans le métabolisme de l'ammoniaque.
- la glutaminase 2 (activée par le pyruvate) présente dans le foie, qui fonctionne comme une transaminase.
- la glutamine-synthétase qui synthétise la glutamine et qui est une glutamine-transférase et non une glutaminase.

N'ayant pas rencontré dans les reins de Rats et de Souris de glutaminase 2 en quantité importante, c'est la glutaminase 1 que nous avons étudiée d'après une modification de la méthode de Greenstein et Leuthardt (504).

PRINCIPE :

L'ammoniaque libérée sous l'influence de l'enzyme est dosée par le réactif de Nessler. La glutaminase 1, phospho-activée est estimée après une double détermination (avec et sans phosphate).

REACTIFS :

- *Solution de L-glutamine 0,01 M* (P.M. = 146,15) : Solution aqueuse extemporanée de glutamine à 146,15 mg pour 100 ml.
- *Solutions tampons de pH 8,1 :*
 - sans phosphates : (barbital sodique 0,01 M de pH 8,1) : mélanger 28,4 ml de solution aqueuse d'HCl 0,01 N avec 62,6 ml de solution aqueuse de barbital sodique à 2,062 g p. 1000. Ajuster le pH si besoin.
 - avec phosphates : (phosphate disodique 0,02 M) : dissoudre 0,7163 g de phosphate disodique (PM = 358,16) dans le tampon précédent. Ajuster le pH si besoin.

- *Solution de sulfate d'ammonium* 0,005 M (PM = 132,15) : solution aqueuse à 0,66075 mg par ml.
- *Solution aqueuse d'acide sulfurique* 0,7 N.
- *Solution aqueuse de tungstate de sodium* à 7 p. 100.
- *Solution aqueuse de persulfate de potassium* à 2,5 g p. 100 (à conserver au maximum 6 jours à + 4° C).
- *Solution aqueuse de gluconate de potassium* à 1 p. 100 (à conserver au maximum 6 jours à + 4° C).
- *Réactif de Nessler* : 45,5 g d'iodure mercurique ; 34,9 g d'iodure de potassium ; 150 ml d'eau distillée ; 112 g de potasse caustique ; eau distillée q.s.p. 1000 ml. Filtrer après dissolution.

MODE OPERATOIRE

Les incubations sont effectuées à + 37° C, dans des erlenmeyers de 50 ml bien bouchés, placés dans un incubateur de Dubnoff (*) avec système d'agitation automatique des fioles.

— Les *essais* contiennent : 1 ml de préparation enzymatique, 2 ml de tampon phosphaté, 1 ml de solution de glutamine. Il est également pratiqué des témoins analogues aux essais mais avec le tampon non-phosphaté. En fin d'incubation doser l'ammoniaque libérée : ajouter 2 ml d'acide sulfurique 0,7 N ; boucher et agiter durant 5 minutes. Ajouter ensuite 2 ml de solution de tungstate de sodium à 7 p. 100, agiter et centrifuger. Prélever 4 ml de filtrat, ajouter 4 ml du mélange stabiliseur préparé extemporanément (mélanger à parties égales persulfate - gluconate, puis dilution au demi dans de l'eau). Agiter. Verser alors 1 ml de réactif de Nessler et agiter immédiatement. Après 5 minutes de repos, effectuer la lecture photocolorimétrique à 450 m μ en utilisant un « blanc » non incubé contenant tous les réactifs sauf la préparation enzymatique.

La glutaminase phospho-activée est donné par la différence entre les essais réalisés avec et sans phosphate.

— *L'étalonnage* est réalisé à l'aide d'une solution de sulfate d'ammonium 0,005 M dont on met 0 - 0,1... 1 ml (à la place de 1 ml de solution de glutamine) ce qui correspond après coloration à 0 - 10... 100 p. 100 de substrat métabolisé.

RESULTATS

Les essais relatifs à 132 reins de Souris et 88 reins de Rats nous permettent d'observer une élévation très marquée de l'activité glutaminasique rénale après intoxication au nitrate d'uranyle. Cette élévation atteint près de 100 p. 100, en moyenne, chez le Rat et près de 70 p. 100 chez la Souris (tableaux 29 et 30). Chez le Rat l'activité érythrocytaire s'est révélée très faible et l'activité plasmatique n'apparaît également qu'à l'état de traces (2 à 5 p. 100 même après 24 h. d'incubation), aussi n'avons-nous pu observer de variations appréciables.

(*) Incubateur de Dubnoff : American Instrument Company, Silver Spring Maryland, U.S.A.

Tableau 29 : Activité glutaminasique 1.

Pourcentages de L-Glutamine métabolisée avec les homogénats de reins de Rats après intoxication au nitrate d'uranyle.

Nombre d'animaux		13		7		9		6		9	
Dilutions de l'homogénat	Temps écoulé (heures) depuis l'intoxication	0		24		48		72		96	
	Temps d'incubation (min.)	M	σ	M	σ	M	σ	M	σ	M	σ
1/20	30	15,1	2,6	19,0	2,2	27,8	4,8	29,2	3,0	31,2	4,7
	60	23,1	3,9	26,9	3,1	43,1	6,2	48,5	6,7	44,4	6,2
1/40	30	7,6	1,4	9,9	2,2	12,9	1,4	14,0	3,2	15,6	3,2
	60	11,1	2,3	13,9	2,1	19,5	3,0	29,8	5,1	31,2	4,9

Tableau 30 : Activité glutaminasique 1.

Pourcentages de L-Glutamine métabolisée avec les homogénats de reins de Souris après intoxication au nitrate d'uranyle.

Nombre d'animaux		16		10		14		12		14	
Dilutions de l'homogénat	Temps écoulé (heures)	0		24		48		72		96	
	Temps d'incubation (minutes)	M	σ	M	σ	M	σ	M	σ	M	σ
1/10	30	29,6	8,9	34,7	6,2	42,1	7,8	44,0	7,2	41,3	3,8
	60	38,1	8,2	47,3	9,2	57,4	9,9	54,5	9,3	56,8	5,2
1/20	30	18,3	8,4	19,7	6,2	21,8	8,4	23,0	7,8	24,1	3,6
	60	25,3	8,0	26,1	9,2	34,1	9,2	38,1	9,5	38,2	5,2

CONCLUSIONS

Après intoxication au nitrate d'uranyle l'activité glutaminasique rénale s'élève de près de 100 p. 100 chez le Rat et de près de 70 p. 100 chez la Souris.

CHAPITRE XIV

ACTIVITE ADENOSINE-TRIPHOSPHATASIQUE (3.6.1.3.)

L'A.T.P. phosphohydrolase ou adénosine-triphosphatase (A.T.P. ase, encore appelée adényl pyrophosphatase, catalyse la libération de l'orthophosphate terminal, à partir de l'adénosine-triphosphate (A.T.P.), par scission de la liaison anhydride phosphorique riche en énergie. La réaction a lieu selon le schéma suivant :



Cette enzyme a donc sa place dans tous les phénomènes biologiques où l'A.T.P. intervient comme donneur d'énergie.

Nous avons suivi, par voie macroscopique et par voie histochimique les variations de l'A.T.P. ase rénale chez le Rat intoxiqué au nitrate d'uranyle.

1 - Etude macroscopique

PRINCIPE

L'activité adénosine-triphosphatasique est appréciée selon la méthode de Perry (962), déjà modifiée pour le dosage dans les tissus et les humeurs (297). Il s'agit d'un dosage photolorimétrique à 650 mμ, du phosphore inorganique libéré par l'enzyme à partir de l'adénosine-triphosphate, en présence d'ions Ca⁺⁺ activant l'enzyme, et à + 25° C.

REACTIFS

- *Solution aqueuse d'A.T.P., 0,05 M*, sel sodique à pH 6,8. Peser 0,3115 g/10 ml d'eau distillée. Cette solution, correspondant à 3,1 mg de P par ml, peut être conservée à — 15° C de nombreux mois sans hydrolyse appréciable.
- *Solution tampon glycolle-soude 0,2 M*, de pH 9,1 à 25° C (d'après Sorensen). Mélanger 50 ml de solution de glycolle 0,2 M (15,01 g/l) et 10,2 ml de NaOH 0,2 M (8 g/l). Compléter à 200 ml avec de l'eau distillée. Ajuster à pH 9,1.
- *Solution aqueuse de chlorure de calcium 0,1 M* à 11,1 grammes par litre.
- *Solution aqueuse d'acide trichloracétique* à 15 p. 100.

- *Solution de molybdate acide d'ammonium* à 5 p. 100 dans SO_4H_2 3 N : Molybdate d'ammonium 5 g ; SO_4H_2 concentré 14,7 g ; eau distillée q.s.p. 100 ml.
- *Réactif de Fiske et Subbarow* : Acide 1-amino-2-naphtol-4-sulfonique 0,2 g ; métabisulfite de sodium 12 g ; sulfite anhydre de sodium 1,2 g ; eau distillée q.s.p. 100 ml.
- *Solution aqueuse de $\text{PO}_4\text{H}_2\text{K}$* à 218 mg/l, correspondant à 50 microgrammes par ml (pour l'étalonnage).

Tableau 31 : Pourcentages d'adénosine-triphosphate métabolisé avec les homogénats de reins de rats après intoxication au nitrate d'uranyle.

Nombre d'animaux		12		7		6		6		6	
Dilutions de l'homogénat	Temps écoulé (heures)	0		24		48		72		96	
	Temps d'incubation (min.)	M	σ	M	σ	M	σ	M	σ	M	σ
1/40	5	24,6	4,5	23,4	3,7	21,0	2,6	21,0	2,8	21,5	3,2
	10	36,4	6,3	35,7	5,9	32,4	3,1	31,4	4,7	33,9	5,9
	15	47,3	6,5	45,1	5,9	42,3	3,6	40,5	4,0	42,5	8,0
1/80	5	11,9	1,4	11,1	1,7	10,4	1,0	9,5	1,7	10,5	1,3
	10	19,4	3,0	18,1	1,7	16,6	2,6	15,4	3,7	16,9	3,1
	15	26,4	2,4	25,2	1,8	23,4	2,4	19,5	2,8	22,7	3,2

Tableau 32 : Pourcentage d'adénosine-triphosphate métabolisé avec les sangs de rats après intoxication au nitrate d'uranyle.

Nombre d'animaux		17		10		10		10		12	
Dilutions	Temps écoulé (en heures)	0		24		48		72		96	
	Temps d'incubation (en minutes)	M	σ	M	σ	M	σ	M	σ	M	σ
Plasma 1	5	17,8	4,3	15,7	4,2	19,3	4,2	19,6	5,3	24,4	5,1
	15	24,1	5,2	20,2	5,3	24,5	4,8	23,8	6,0	29,5	4,5
Hématies 1/5	5	3,5	1,7	3,1	0,9	4	2,0	4,5	2,1	2,7	1,4
	15	4,1	2,1	4	1,6	4,7	2,5	5,1	2,2	3,7	2,2

MODE OPERATOIRE

Il consiste à incuber au bain-marie à $+ 25^{\circ} \text{C}$, le mélange suivant : 1 ml de tampon glycolle-soude 0,2 M, de pH 9,1 ; 0,2 ml de CaCl_2 0,1 M ; 0,3 ml de solution d'A.T.P. 0,05 M ; 0,5 ml de préparation enzymatique.

La réaction est stoppée et les protéines déféquées, par addition rapide de 1 ml d'acide trichloracétique à 15 p. 100, en fin d'incubation. Après centrifugation, le phosphore inorganique est dosé selon la technique de Fiske et Subbarow (404) ; la coloration porte sur 0,33 ml de centrifugat. On ajoute 1 ml de molybdate d'ammonium à 5 p. 100 en milieu sulfurique ; 4 ml d'eau distillée, puis 0,5 ml de réactif de Fiske, à l'amino-naphtol, et enfin de l'eau distillée q.s.p. 10 ml. Effectuer la lecture au photocolorimètre à 650 m μ après un repos de 5 minutes en comparant les valeurs obtenues à celles d'une gamme-étalon, effectuée avec une solution de $\text{PO}_4\text{H}_2\text{K}$ à 218 mg/l.

Un témoin sera toujours réalisé, permettant d'éliminer la possibilité d'une coloration supplémentaire qui pourrait être due à la présence de P inorganique libre dans la préparation enzymatique.

L'étalonnage se fait en répartissant dans une gamme de tubes : 0 - 0,1 - 0,2... 0,9 - 1,0 ml de solution de $\text{PO}_4\text{H}_2\text{K}$ étalon, et 1 - 0,9 - ... - 0,1 - 0 ml d'eau distillée.

Ces mélanges seront colorés selon la technique de Fiske décrite précédemment.

RESULTATS

Les expériences relatives à 74 reins de rats nous permettent de relever une baisse très faible de l'A.T.P. ase rénale après intoxication au nitrate d'uranyle (Tableau 31) ces résultats viennent corroborer ceux déjà obtenus dans ce Laboratoire chez la Souris dans des conditions analogues. Il est à noter que les taux érythrocytaires en cette enzyme demeurent peu modifiés, il en est de même des taux plasmatiques qui présentent, au 4^e jour, une très légère élévation (Tableau 32).

2 - Etude histo-enzymologique

PRINCIPE

L'activité nucléoside-triphosphatasique est appréciée selon une modification de la méthode de Wachstein-Meisel (1296). Le phosphate libéré par hydrolyse enzymatique de l'A.T.P. est transformé en phosphate de plomb puis révélé au sulfure d'ammonium par la coloration brune du sulfure de plomb obtenu.

REACTIFS

- *Formol-calcium* : Sol. aqueuse de formol R.P. 6 ml ; CaCl_2 cristallisé 1 g ; eau distillée q.s.p. 100 ml.
- *Adénosine-5'-triphosphate disodique*.
- *Tampon tris 0,2 M de pH 7,2* : 10 ml de solution A (tris 1,21 g ; acide maléique 1,16 g ; eau distillée q.s.p. 50 ml) et 12 ml de solution B (soude 0,4 g ; eau distillée q.s.p. 50 ml).

- *Nitrate de plomb.*
- *Solution aqueuse de saccharose à 2 p. 100.*
- *Solution aqueuse d'acide acétique à 0,5 p. 100.*
- *Solution aqueuse de sulfure d'ammonium à 5 p. 100.*

MODE OPERATOIRE

Prélever les reins, effectuer la fixation durant 2 h. au formol-calcium à + 2° C. Couper à congélation. Recevoir les coupes de 20 à 30 μ d'épaisseur dans une solution de saccharose à 2 p. 100. Les porter dans le bain d'incubation : 1 ctg d'A.T.P. ; 3,5 ctg de nitrate de plomb ; 1 ctg de sulfate de magnésium ; 30 ml d'eau distillée ; 20 ml de tampon tris. Maintenir 30 minutes à l'étuve à + 37° C. En fin d'incubation, laver à l'eau distillée, puis à la solution aqueuse acétique ; les immerger dans le bain de sulfure d'ammonium à 5 p. 100 jusqu'à virage au brun, laver à l'eau distillée. Deshydrater (alcool à 50, à 90, à 100, xylol), monter à l'aide de baume de Canada.

RESULTATS

L'activité A.T.P. asique rénale est positive sur les capillaires glomérulaires, sur les bordures en brosse des tubes contournés, sur les parois des gros vaisseaux et sur tout le réseau capillaire intertubulaire cortical et médullaire. Cette répartition n'est que peu modifiée par l'intoxication réalisée. Il apparaît une légère baisse de l'activité A.T.P. asique alors que l'on note une nette positivité de structures à la jonction cortico-médullaire (vaisseaux en arcades).

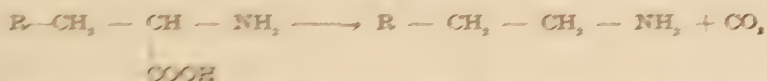
3 - Conclusions

Au cours de l'intoxication expérimentale au nitrate d'uranyle, l'A.T.P. ase rénale présente une baisse d'activité sensible chez le Rat qui est accompagnée d'une élévation plasmatique en cette enzyme. La localisation histo-chimique de l'enzyme n'est que peu modifiée.

CHAPITRE XV

ACTIVITE 5-HYDROXYTRYPTOPHANE DECARBOXYLASIQUE (4.1.1.28.)

Le 5-hydroxytryptophane-décarboxylase (5-H.T.D.) catalyse la réaction du type :



Nous avons suivi par voie microscopique les variations de cette enzyme dans les homogénats de reins de Rat après intoxication au nitrate d'uranyle.

PRINCIPE

L'activité 5-H.T.D. est dosée selon une modification apportée par le Professeur Baudé aux techniques de Clark et coll. 1954 (250). Udenfriend et coll. 1955 (1243). La 5-hydroxytryptamine formée est dosée photoluminéscemment après extraction et réaction avec le nitrois-naphol.

REACTIFS

- Solution de D.L. 5-hydroxytryptophane à 0.543 mg p. ml (P.M. = 229.10).
- Solution de pyridinol-5-phosphate à 10 µg p. ml (P.M. = 247.15).
- Solution de tampon phosphate 0.5 M de pH 6. Mélanger 84.5 ml de solution à 175 g p. l. de phosphate dibasique cristallisé et 5.5 ml de solution à 62.5 g p. l. de phosphate monobasique anhydre.
- Solution de sérum-albumine-sulfate, H_2O 1 mg p. ml (P.M. = 495.6).
- Solution de tampon borate pH 10. Mélanger 84.2 g d'acide borique, 5 litres d'eau, 165 ml de NaOH 10 N ; saturer de n-butanol et de NaCl.
- NaCl pur.
- n-butanol : laver avec volume égal de NaOH 0.1 N ; puis d'HCl 0.1 N ; puis deux fois d'eau distillée.
- Solution d'HCl 0.1 N.
- Solution de NaOH 0.1 N et 10 N.

- *Solution de nitrosonaphtol* : 0,1 p. 100 de 1-nitroso-2-naphtol dans l'éthanol à 95°.
- *Réactif nitreux* : mélanger extemporanément 5 ml de SO_4H_2 2 N et 0,2 ml de solution de NOONa à 2,5 p. 100.
- *Ethylène dichlorure*.

MODE OPERATOIRE

— *Incuber* à + 37° C, avec agitation, en atmosphère d'azote, durant 15 et 30 minutes, dans un incubateur de Dubnoff : 1 ml de préparation enzymatique ; 0,5 ml de solution de tampon phosphates ; 1 ml de solution de phosphate de pyridoxal ; 1 ml de solution de D.L. hydroxytryptophane. En fin d'incubation prélever 1 ml de mélange réactionnel dans un tube à centrifuger de 40 ml contenant 2 ml de tampon borate 0,5 M de pH 10 et 2 g de NaCl. Ajouter 15 ml de n-butanol. Porter au mixer. Centrifuger. Prélever 10 ml de phase butanolique dans un tube à centrifuger de 40 ml, contenant 10 ml d'heptane et 5 ml d'HCl 0,1 N. Agiter, centrifuger. A 4 ml d'extrait acide, ajouter 1 ml de solution de nitrosonaphtol, 1 ml de réactif nitreux, agiter. Porter durant 5 minutes à + 55° ; ajouter 10 ml d'éthylène dichlorure, agiter fortement, centrifuger lentement, prélever le surnageant. Effectuer la lecture à 540 m μ (coloration stable 1 heure).

— *L'étalonnage* est obtenu avec la solution de sérotonine créatinine sulfate. Mettre dans une gamme de tubes ; 1 - 0,9 ... 0,1 - 0 ml de cette solution ; compléter à 3 ml avec de l'eau distillée ; ajouter 0,5 ml de solution de tampon phosphate et procéder comme pour le mélange d'incubation.

RESULTATS

Les essais effectués sur 110 reins de rats permettent de déceler une très forte diminution de l'activité enzymatique qui va croissant avec la durée de l'intoxication. Les essais n'ont pu être effectués sur les reins de souris vu la très faible dilution de l'homogénat (Tableau 33).

Tableau 33 : Pourcentages de D.L. 5-hydroxytryptophane métabolisé dans les reins de rats au cours de l'intoxication au nitrate d'uranyle.

Nombre d'animaux		15		10		10		10		10	
Dilutions de l'homogénat	Temps écoulé (heures)	0		24		48		72		96	
	Temps d'incubation (minutes)	M	σ	M	σ	M	σ	M	σ	M	σ
1/3	15	18,6	4,2	14,4	3,5	8,3	2,5	5,0	3,1	3,4	3,5
	30	31,1	5,1	23,1	5,7	19,8	4,5	14,3	4,5	11,8	2,9
1/6	15	7,6	3,4	7,1	3,4	3,4	1,2	1,8	1,2	1,0	1,7
	30	15,8	3,8	14,5	4,3	10,3	2,6	9,3	2,1	5,6	3,1

CHAPITRE XVI

ACTIVITE GLUCOSE-6-PHOSPHATE ISOMERASIQUE (5.3.1.9.)

La phospho-hexose isomérase (P.H.I.) ou glucose-phosphate isomérase catalyse la conversion du glucose-6-phosphate (G.6.P.) en fructose-6-phosphate (F.6.P.) selon le schéma :

P.H.I.

Glucose-6-phosphate $\rightleftharpoons$ Fructose-6-phosphate.

L'équilibre est obtenu pour 40 p. 100 de F-6-P et 60 p. 100 de G-6-P.

L'enzyme a été signalée la première fois par Lohmann, 1933 (738), mais ce n'est qu'en 1954 que Bodansky (148) décrit une méthode précise et pratique pour sa détermination dans le sérum. Cet auteur a observé une élévation plasmatique de l'activité phosphohexose-isomérasique dans les états hémolytiques, les affections hépatiques et certaines tumeurs avec métastases. L'enzyme se rencontre également chez les végétaux et les animaux.

Dans ce laboratoire, les Professeurs Bastide et Dastugue ont déjà examiné sa répartition dans le placenta humain, les sangs de la mère et du nouveau-né, et dans la série animale (91).

Nous utilisons la technique de Bodansky, 1954 (148), avec quelques modifications déjà décrites par Bastide et coll. (91).

PRINCIPE

Le fructose du F-6-P formé aux dépens du G-6-P, sous l'influence de la P-H-I., est dosé colorimétriquement à 490 m μ selon la méthode de Roe. Il donne une coloration rouge avec le résorcinol en présence d'ion ferrique en milieu acide.

REACTIFS

— *Solution mère de substrat* de pH 7,4. Triturer, durant 5 minutes, dans un tube à centrifuger 0,391 g de G-6-P.Ba, 7 H₂O (PM = 521,7) avec 2 ml d'eau distillée et HCl 0,1 N q.s. pour dissoudre. Ajouter goutte à goutte en agitant 4 ml de solution de SO₄Na₂ à 5 p. 100 pour précipiter le baryum. Triturer, centrifuger. Vérifier par addition d'une goutte de solution de SO₄Na₂ que la précipitation a été totale. Recueillir le surnageant, ajuster le pH à 7,4 à l'aide de NaOH N. Compléter à 25 ml avec de l'eau distillée. Conserver à — 25° C en petits flacons de polythène.

— *Solution tampon de barbital* selon Michaelis à pH 7,4. Peser 0,714 g de CH_3COONa , $3\text{H}_2\text{O}$; 14,714 g de barbital sodique ; H_2O q.s. pour 500 ml. Conserver à + 4° C.

— *Solution tamponnée de substrat* 0,002 M. Mélanger 8,33 ml de solution mère de substrat, 25 ml de solution tampon, 24 ml de solution d'HCl 0,1 N. Ajuster le PH à 7,4. Compléter à 200 ml à l'aide d'eau distillée. Agiter, répartir en récipients de polythène. Conserver à — 25° C.

— *Solution aqueuse d'acide trichloracétique* à 5 p. 100.

— *Solution de résorcinol* à 0,1 p. 100 dans l'éthanol absolu.

— *Solution chlorhydrique de perchlorure de fer* : Dissoudre extemporanément 0,75 mg de perchlorure de fer dans 100 ml d'HCl 10 N.

— *Solution aqueuse étalon de fructose* 5.10^{-4} M (PM = 180,16) : Solution aqueuse à 90 mg de fructose par litre.

TECHNIQUE

— Pour chaque *essai*, incuber au thermostat à + 37° C, le temps désiré : 0,5 ml de préparation enzymatique, 2 ml de solution tamponnée de substrat. Stopper la réaction par addition de 2,5 ml de solution d'acide trichloracétique à 5 p. 100. Agiter, centrifuger.

Pour doser le fructose formé, prélever : 2 ml de défécât ; 2 ml de solution de résorcinol à 0,1 p. 100 dans l'éthanol absolu ; 6 ml de solution chlorhydrique de perchlorure de fer. Porter 8 minutes au thermostat Thermomix à + 80° ± 1° C. Refroidir sous un courant d'eau froide. Apprécier la coloration au photocolorimètre à 480-490 m μ .

Tableau 34 : Pourcentages d'isomérisation de G-6-P en F-6-P avec les homogénats de reins de Souris après intoxication au nitrate d'uranyle.

Nombre d'animaux		26		21		20		18		18	
Dilutions de l'homogénat	Temps écoulé (heures)	0		24		48		72		96	
	Temps d'incubation (min.)	M	σ	M	σ	M	σ	M	σ	M	σ
1/200	5	19,8	2,5	22,2	1,75	18,5	2,7	21,9	2,1	22,2	4,2
	15	22,5	3,4	25,6	1,8	21,7	4,0	24,8	2,1	24,6	2,5
1/400	5	18,5	2,9	18,3	1,2	16,2	2,7	19,1	3,1	18,8	4,5
	15	22,8	3,2	23,5	1,4	20,5	4,2	23,6	2,7	22,0	2,7
1/800	5	14,9	3,0	14,5	2,8	11,7	2,5	14,7	2,3	15,0	4,4
	15	20,4	2,7	21,3	1,4	17,3	3,5	21,5	4,0	18,7	2,7

Tableau 35 : Pourcentages de conversion de G-6-P en F-6-P avec les homogénats de reins de Rats après intoxication au nitrate d'uranyle.

Nombre d'animaux		11		7		7		7		6	
Dilutions de l'homogénat	Temps écoulé (heures)	0		24		48		72		96	
	Temps d'incubation (min.)	M	σ	M	σ	M	σ	M	σ	M	σ
1/800	5	15,1	1,1	13,2	0,7	14,5	1,4	14,0	2,1	11,8	2,2
	15	22,0	1,1	20,3	1,6	20,5	1,4	19,9	1,6	18,6	1,6
1/1600	5	9,9	0,3	8,3	0,9	8,5	0,5	8,0	1,3	7,1	1,0
	15	17,3	1,5	14,1	1,7	15,6	1,1	14,0	2,5	13,9	1,3

Tableau 36 : Activité glucose-6-phosphate isomérasique, pourcentage de G-6-P métabolisé en F-6-P avec les sangs de Rats après intoxication au nitrate d'uranyle.

Nombre d'animaux			12		8		8		8		8	
Dilutions		Temps écoulé (heures)	0		24		48		72		96	
		Temps d'incubation (minutes)	M	σ	M	σ	M	σ	M	σ	M	σ
Plasma	1/5	5	9,6	1,7	9,2	1,9	11,3	4,8	12,6	2,1	14,8	2,6
		15	14,5	1,5	14,9	2,4	17,0	4,6	18,9	2,6	20,6	2,4
	1/10	5	6,5	1,9	6,1	1,5	7,6	4,4	8,6	1,5	11,0	2,0
		15	9,5	1,4	10,8	2,2	11,8	5,1	14,2	1,7	16,1	2,6
Hématies	1/200	5	15,9	2,1	14,0	1,4	15,0	1,0	14,2	1,0	15,1	0,5
		15	21,0	1,8	20,3	2,0	21,1	0,9	21,0	1,6	21,1	0,5
	1/400	5	10,9	2,1	9,5	0,8	10,6	0,8	9,5	1,3	10,4	0,5
		15	16,0	1,7	16,0	0,8	16,5	0,8	16,1	1,2	16,0	0,6

— Des *témoins* identiques aux essais, mais non incubés permettent de tester la quantité de fructose de la préparation enzymatique. D'autres témoins sans préparation enzymatique, mais incubés, permettent d'apprécier la conversion spontanée du substrat.

— *L'étalonnage* est effectué à l'aide de la solution de fructose à 90 mg par litre. Traiter comme les 2 ml de défécât de fin d'incubation, les tubes d'une gamme contenant respectivement : 0 - 0,2 - 0,4... 1,8 - 2 ml de solution de fructose à 90 mg par litre et 2 - 1,8 - 1,6... 0,2 - 0 ml d'eau distillée, ce qui correspond à 0 - 10 - 20... pour 100 de conversion du substrat.

RESULTATS

Les expériences relatives à 206 reins de Souris et 76 reins de Rats (Tableaux 34, 35, 36) nous permettent de conclure à de faibles variations de l'activité P.H.I. Une légère baisse d'activité est observée chez le Rat, alors que chez la Souris les valeurs de la P.H.I. rénale ne sont que peu modifiées après intoxication au nitrate d'uranyle. De plus, chez le Rat, alors que les taux érythrocytaires ne sont pas modifiés, il apparaît une nette élévation plasmatique dès le 2^e jour suivant l'intoxication.

CONCLUSIONS

Après intoxication au nitrate d'uranyle la P.H.I. ne varie que peu dans les reins de Souris et dans les hématies de Rat. Il est noté, chez le Rat, une légère baisse de la P.H.I. rénale qui va de pair avec une élévation plasmatique en cette enzyme.

DISCUSSION ET CONCLUSIONS GENERALES

L'examen des activités enzymatiques rénales représente l'un des sujets de recherches du laboratoire de Chimie Biologique et de Pharmacodynamie de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Clermont-Ferrand. Ayant eu le privilège d'être intégrée à la dynamique Equipe de Chercheurs de ce laboratoire, nous avons été amenée à étudier ces activités enzymatiques rénales, tant du point de vue bibliographique que du point de vue expérimental.

De nos *recherches bibliographiques*, nous retiendrons l'abondance des travaux publiés en ce domaine. Les quelques publications que nous avons colligées, en délaissant volontairement certaines d'entre elles, pour ne pas paraître exhaustive, ont été présentées selon la classification systématique internationale des enzymes. Elles nous ont amené à conclure à l'importance exceptionnelle des métabolismes rénaux tant à l'état normal que dans les intoxications expérimentales et dans les cas pathologiques.

De notre *étude expérimentale*, nous dégagerons les conclusions suivantes. Au cours des tubulonéphrites déclenchées chez le Rat et la Souris par injection intra-péritonéale de nitrate d'uranyle, il a été observé du *point de vue biochimique macroscopique* :

— Une baisse sensible de la teneur en protéines biurétiques dans les homogénats de reins avec une tendance progressive au retour à la normale vers le 4^e jour suivant l'intoxication, tandis que le poids des reins augmente de façon constante et que les taux rénaux d'A.D.N., d'A.R.N. et les valeurs de l'hématocrite ne sont que peu modifiés.

— Une baisse très marquée des activités enzymatiques rénales avec généralement élévation des taux plasmatiques et maintien des taux érythrocytaire de l'enzyme :

Lactate-deshydrogénase ; α -hydroxybutyrate-deshydrogénase ; mono-amine-oxydase ; alanine-amino-transférase ; salicylestérase ; 5-nucléotidase ; glucose-6-phosphatase ; leucine-amino-peptidase ; 5-hydroxytryptophane décarboxylase.

— Une baisse modérée des activités enzymatiques rénales dans les premières heures, suivie d'une élévation dans les jours suivants et avec généralement absence de variations plasmatiques et érythrocytaires :

Glucose-6-phosphate-deshydrogénase ; aspartate-amino-transférase ; β -glucuronidase ; A.T.P. ase ; glucose-phosphate-isomérase.

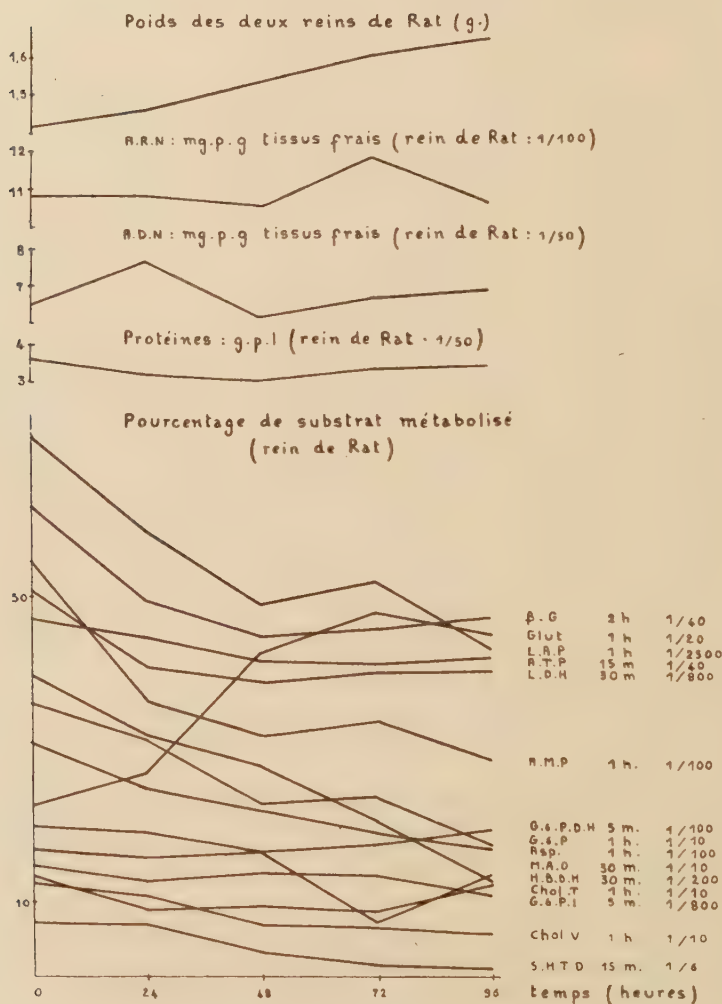
— Une baisse modérée des activités enzymatiques rénales suivie d'un retour à la normale les jours suivants, avec élévation plasmatique et stabilité des taux érythrocytaires :

Cholinestérases.

— Une élévation très marquée des activités enzymatiques rénales tant chez le Rat que chez la Souris :

Glutaminase I.

Quelques-uns de ces résultats, relatifs au Rat, figurent dans le graphique ci-joint.



Dans ce graphique, sont schématisés aux temps 0, 24, 48, 72, 96 heures après le début de l'intoxication au nitrate d'uranyle chez le Rat :

- les variations pondérales des 2 reins (en grammes).
- les teneurs rénales d'ARN et d'ADN (en mg par gramme de tissus frais).
- les taux de protéines biurétiques du rein (en g p. litre d'homogénat au 1/50).

- les pourcentages de substrat métabolisé : β -glucuronidase (2 h., 1/40) ; glutaminase (1 h., 1/20) ; leucine-aminopeptidase (1 h., 1/2500) ; A.T.Pase (15 min., 1/40) ; lactate déshydrogénase (30 min., 1/800) ; A.M.Pase (1 h., 1/100) ; glucose-6-phosphate déshydrogénase (5 min., 1/100) ; glucose-6-phosphatase (1 h., 1/10) ; aspirinestérase (1 h., 1/100) ; monoamine-oxydase (30 min., 1/10) ; hydroxybutyrate déshydrogénase (30 min., 1/200) ; cholinestérase totale (1 h., 1/10) ; glucose-6-phosphate isomérase (5 min., 1/800) ; cholinestérase vraie (1 h., 1/10) ; 5-hydroxytryptophane décarboxylase (15 min., 1/6).

Dans de nombreux cas, nous avons pu préciser ces variations enzymatiques par étude *histoenzymologique*, ainsi :

— La lactate deshydrogénase, localisée aux zones tubulaires corticales et médullaires externes, présente après intoxication, une baisse générale, avec apparition de positivité dans la médullaire interne et exaltation localisée à quelques tubes de la corticale.

— La glucose-6-phosphate deshydrogénase diminue dans la corticale externe dès 24 h. après le début de l'intoxication.

— Les cholinestérases, positives au niveau de la corticale (vaisseaux) et de la médullaire (tubes), ne demeurent présentes que sur les glomérules, après intoxication au nitrate d'uranyle.

— La 5-nucléotidase, positive sur les tubes contournés corticaux, baisse après intoxication, sauf au niveau du *cortex corticis*.

— La glucose-6-phosphatase, présente sur les tubes contournés corticaux et sur les portions droites de segments de la zone médullaire, disparaît de la zone médullaire après intoxication.

— La β -glucuronidase, positive sur les cytoplasmes tubulaires corticaux, diminue après intoxication, alors qu'il apparaît des réactions tubulaires partielles en certains points de la médullaire.

— La leucine-amino-peptidase, nettement marquée au niveau de la corticale interne, diminue après intoxication alors qu'il apparaît des positivités dans les tubes de la médullaire.

— L'A.T.P. ase, positive sur les capillaires glomérulaires et médullaires, baisse sensiblement après intoxication.

En ce qui concerne l'espèce animale, il semble que le Rat soit plus sensible que la Souris à l'intoxication au nitrate d'uranyle.

Ce mémoire où sont groupés, à côté de travaux antérieurs particulièrement intéressants, nos premiers résultats expérimentaux, ne représente pour nous qu'une base de départ pour l'étude des enzymes rénales. De nouvelles méthodes d'obtention des préparations enzymatiques pourront être utilisées (lyophilisation, biopsies). Différents types de lésions rénales devront être réalisés. Il faudra de plus, élargir dans la série animale, le cadre des activités enzymatiques prospectées, et de l'autre, procéder à des déterminations en clinique humaine avec toutes les difficultés qui nous attendent chez l'Homme normal et pathologique. L'utilisation des micro-méthodes enzymologiques, à l'étude dans le laboratoire de Chimie Biologique et de Pharmacodynamie, nous sera fort précieuse. A côté des phénomènes enzymatiques, nous pourrons également examiner les variations des

principaux métabolites. Alors seulement les résultats obtenus pourront être valablement discutés et interprétés. Il y a là un immense travail à accomplir et qui pourra être mené à bien, d'une part, grâce à l'équipe de chercheurs qui nous entoure, et de l'autre, grâce à l'aimable collaboration du service d'histologie.

Il ne fait aucun doute qu'une connaissance plus approfondie des processus enzymatiques et métaboliques, tant au niveau des humeurs que dans l'intimité des tissus rénaux, permettra de prévenir et de guérir de nombreuses affections imputables à des perturbations de ces métabolismes.

Dans l'état actuel de nos connaissances, nous ne pouvons que rappeler ces quelques lignes de l'ouvrage de Black : « The recognition of renal involvement in these generalized diseases is chiefly important in enlarging our knowledge of the disease process... Occasionally the recognition of early renal damage may determine a more radical therapeutic approach. »

Vu

Clermont-Ferrand, le 21 juillet 1967.

Le Président du Jury,

G. MEYNIEL

Vu et approuvé

Clermont-Ferrand, le 21 juillet 1967.

*Le Doyen de la Faculté mixte
de Médecine et de Pharmacie,*

G. MEYNIEL

Vu et permis d'imprimer

N° 41/67

Clermont-Ferrand, le 24 juillet 1967.

*Le Recteur de l'Académie,
Président du Conseil de l'Université,*

E. LAPALUS

BIBLIOGRAPHIE PERSONNELLE

Nous avons énuméré ci-dessous quelques publications effectuées par nous-même sur ce sujet.

- 1* — BASTIDE P., RIGAL M.-TH., BASTIDE J., TURCHINI J.-P. et DASTUGUE G. : Activité transaminasiques glutamique oxalacétique (G.O.T.) et glutamique-pyruvique (G.P.T.), dans le foie et le rein de Souris au cours d'intoxications expérimentales au nitrate d'uranyle et au tétrachlorure de carbone. *Association des physiologistes, Réunion complémentaire, Marseille : 11-13 Février 1965, J. Physiol.* 1965, 57, p. 219.
- 2* — BASTIDE P., BASTIDE J., MALET P., TURCHINI J.-P. et DASTUGUE G. : Activité glucose-6-phosphatasique dans les reins de Rat et de Souris au cours de l'intoxication expérimentale au nitrate d'uranyle (étude biochimique et histochimique) : *Soc. Biol. Clermont-Ferrand* (séance du 9-3-65) *in C.R. Soc. Biol.* 1965, 159, p. 689-692.
- 3* — BASTIDE J., BASTIDE P., MALET P., TURCHINI J.-P. et DASTUGUE G. : Activité aspirinestérasique et β -glucuronidasique dans les reins de Rat et de Souris au cours de l'intoxication expérimentale au nitrate d'uranyle. *XII^e Congrès des Sociétés de Pharmacie du Sud de la Loire, Lyon 15-16 mai 1965, in Bull. Trav. Soc. Pharm. Lyon* : 1965, 9, p. 139-150.
- 4* — BASTIDE J., BASTIDE P., MALET P., TURCHINI J.-P. et DASTUGUE G. : Activité hydroxybutyrate deshydrogénasique et lacticodeshydrogénasique dans les reins de Rat et de Souris au cours de l'intoxication expérimentale au nitrate d'uranyle. *Journées Françaises de toxicologie, Toulouse, 3 Juin 1965, in Ann. Biol. Clin.* : 1966, 24, p. 745-756.
- 5* — BASTIDE J., BASTIDE P., MALET P., TURCHINI J.-P. et DASTUGUE G. : Activité leucine-amino-peptidasique dans le rein de Souris et de Rat au cours de l'intoxication expérimentale au nitrate d'uranyle. *Congrès des Sociétés de Pharmacie de la Méditerranée latine, Bordeaux, 16-18 Mai 1966, 589-597.*
- 6* — BASTIDE J., BASTIDE P., et DASTUGUE G. : Activité glutaminasique I dans le rein de Souris et de Rat au cours de l'intoxication au nitrate d'uranyle. *Path. Biol.* : 1966, 14, p. 833-837.
- 7* — BASTIDE J., BASTIDE P., MALET P., TURCHINI J.-P. et DASTUGUE G. : Activité 5-nucléotidasique dans le rein et le sang de Rat au cours de l'intoxication expérimentale au nitrate d'uranyle (études biochimiques). *Soc. Biol. Clermont* (séance du 27-4-1966) *in C.R. Soc. Biol.* : 1966, 160, p. 998-1001.
- 8* — BASTIDE J., BASTIDE P., MALET P., TURCHINI J.-P. et DASTUGUE G. : Activité adénosine-triphosphatasique dans les reins de Rat et de Souris au cours de l'intoxication expérimentale au nitrate d'uranyle (étude biochimique et histochimique). *Thérapie* : 1966, 21, p. 1507-1616.
- 9* — BASTIDE J., BASTIDE P., MALET P., TURCHINI J.-P., DASTUGUE G. : Activités cholinestérasiques dans le rein de Rat au cours de l'intoxication expérimentale au nitrate d'uranyle (étude biochimique et histochimique). *Arch. Intern. Pharmacod.* : 1967, 169, p. 320-327.

BIBLIOGRAPHIE GÉNÉRALE

Le nombre élevé des références relevées dans la littérature ne nous a pas permis de citer le titre des articles. La lecture de la partie bibliographique permet, à l'aide de la numérotation de se reporter à la référence convenable et d'en saisir l'objet.

1. ABABEI (L.). — *Acta Biol. Med.* : 1960, 5, 630-635.
2. ADAMS (L.P.), ABRAMS (R.), LIBERMAN (I.). — *Nature* : 1965, 206, 512-513.
3. ADIE (P.A.), TUBA (J.). — *Canad. J. Biochem. Biophys.* : 1958, 36 (1), 21-24.
4. ADUNTS (G.T.). — *Zh. Khim. Biol. Khim.* : 1962, 18, 246.
5. ADUNTS (G.T.), ABRAMOVA (R.A.). — *Vopr. Biokhim. Akad. Nauk Arm. (SSR)* : 1963, 3, 125-131.
6. ADUNTS (G.T.), ABRAMOVA (R.A.). — *Izv. Akad. Nauk Arm. SSR. Biol. Nauki* : 1964, 17 (2), 21-32.
7. AEBI (H.). — *Proc. 1. Intern. Pharmacol. Meet.* : 1963, 5, 135-140.
8. AHLQUIST (J.), TELKKA (A.). — *Acta. Path. Microbiol. Scand.* : 1957, 41 (2), 235-241.
9. AHMED (Z.), ABUL (F.M.), KING (E.). — *Biochem. Biophys. Acta.* : 1959, 36, 228-240.
10. AISENBERG (A.C.), POTTER (V.R.). — *J. Biol. Chem.* : 1956, 220 (2), 831-837.
11. AJZEN (H.), SIMMONS (J.L.), WOODS (J.W.). — *Circulat. Res.* : 1965, 17 (2), 130-134.
12. AKI (K.). — *Shikoku. Igaku. Zasshi* : 1964, 20 (1), 26-31.
13. ALBRIGHT (F.). — *Bull. Johns Hopkins Hosp.* : 1940, 66, 7.
14. ALIBERT (A.), MALET (P.), BASTIDE (P.), TURCHINI (J.P.), DASTUGUE (G.). — 83^e Congrès A.F.A.S., Lille, 6-11 juillet 1964.
15. ALIBERT (A.), MALET (P.), BASTIDE (P.), TURCHINI (J.P.), DASTUGUE (G.). — *J. Physiol.* : 1964, 56, 272.
16. ALIBERT (A.), RIGAL (M.Th.), BASTIDE (P.), TURCHINI (J.P.), DASTUGUE (G.). — *C.R. Soc. Biol.* : 1963, 157, 1439-1443.
17. ALIBERT (A.), RIGAL (M.Th.), MALET (P.), BASTIDE (P.), TURCHINI (J.P.), DASTUGUE (G.). — *Ann. Biol. Clin.* : 1964, 22, 1075-1081.
18. ALIBERT (A.), RIGAL (M.Th.), MALET (P.), BASTIDE (P.), TURCHINI (J.P.), DASTUGUE (G.). — *J. Physiol.* : 1964, 56, 526-527.
19. AL-KHALIDI (U.A.S.), CHAGLIASSIAN (T.H.). — *Biochem. J.* : 1965, 97, 318-320.
20. ALLEGRA (C.), NIUTTA (R.), PASTORE (G.). — *Arch. de Vecchi* : 1954, 22 (1), 281-295.
21. ALLEN (J.M.), BEARD (M.E.). — *Science* : 1965, 149, 1507-1509.
22. ALLEN (J.R.), ROSENTHAL (H.L.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* : 1962, 111, 556-559.
23. ALONSO (F.E.), PUEBLA (M.M.), FASCILOLO (J.G.). — *Rev. Soc. Argent. Biol.* : 1959, 35, 84-95.
24. ALRIDGE (W.N.), JOHNSON (M.K.). — *Biochem. J.* : 1959, 73, 270.
25. ALVAREZ (E.F.), LORA-TAMAYO (M.). — *Biochem. J.* : 1958, 69 (2), 312-320.
26. AMADOR (E.), DORFMAN (L.E.), WACKER (W.E.C.). — *Ann. Intern. Med.* : 1965, 62, 30-40.

27. AMADOR (E.), ZIMMERMAN (T.S.), WACKER (W.E.C.). — *J. Amer. Med. Assoc.* : 1963, 185, 133-137.
28. AMADOR (E.), ZIMMERMAN (T.S.), WACKER (W.E.C.). — *J. Amer. Med. Assoc.* : 1963, 185, 769-775.
29. AMASIO (C.). — *Arch. Sc. Med. Torino* : 1959, 107 (1), 34-40.
30. AMBROSOLI (S.), AZZOLINI (G.), BORGHETTI (A.), SCARPIONI (L.). — *Fol. Endocr. Pisa.* : 1957, 10 (2), 211-218.
31. AMBROSOLI (S.), AZZOLINI (G.), BORGHETTI (A.), SCARPIONI (L.). — *Fol. Endocr. Pisa.* : 1958, 11 (1), 113-119.
32. AMMON (R.). — *Enzymologia* : 1963, 25, 245-255.
33. ANDRI (L.), TOMINZ (L.), CAPROTTI (M.). — *Folia. Med.* : 1962, 45, 1246-1253.
34. ANTONINI (R.), METALLI (P.), SILINI (G.). — *Minerva Anest.* : 1957, 23 (12), 385-389.
35. AOSHIMA (Y.), KOCHAKIAN (C.D.). — *Endocrinology* : 1963, 72, 106-114.
36. AOSHIMA (Y.), KOCHAKIAN (C.D.), JADRIJEVIC (D.). — *Endocrinology* : 1964, 74, 521-531.
37. ARAKAWA (K.), NAKATANI (M.), NAKAMURA (M.). — *Nature* : 1965, 207, 636.
38. ARCHIBALD (R.M.). — *J. Biol. Chem.* : 1944, 154, 657.
39. ARIMA (K.), KURIAKI (K.). — *Jap. J. Pharmacol.* : 1959, 8, 165-169.
40. ARVIDSSON (V.B.), PERNOW (B.), SWEDIN (B.). — *Acta. Physiol. Scand.* : 1956, 35 (3-4), 338-344.
41. ARVY (L.). — *Biol. Med.* : 1957, 46, 169 et 324-360.
42. ARVY (L.). — *Biol. Med.* : 1957, 46, 407.
43. ARVY (L.). — *C.R. Soc. Biol.* : 1962, 156, 1560-1563.
44. ARVY (L.). — *Lav. Med.* : 1963, 34, 1090-1095.
45. ARVY (L.). — *C.R. Acad. Sci. Paris* : 1963, 256, 1162-1163.
46. ARVY (L.). — *Folia Histochem. Cytochem* : 1964, 2, 3-11.
47. ARVY (L.). — *Rev. Franc. Et. Clin. Biol.* : 1964, 9, 234-240.
48. ARVY (L.). — *C.R. Acad. Sci.* : 1964, 258 (12), 3377-3379.
49. ARVY (L.). — *Arch. Biol.* : 1965, 76, 459.
50. ARVY (L.), GABE (M.). — *Arch. Biol.* : 1953, 64, 113-131.
51. ASHWELL (G.), KANFER (J.), BURNS (J.J.). — *J. Biol. Chem.* : 1959, 234 (3), 472-475.
52. ASHWORTH (C.T.), LUIBEL (F.J.), STEWART (S.C.). — *J. Cell. Biol.* : 1963, 17, 1-18.
53. ASSCHER (A.W.), ANSON (S.G.). — *Lancet* : 1960, 1, 1109-1110.
54. AUGUSTINSSON (K.B.). — *Acta Physiol. Scand.* : 1948, 15, 182.
55. AUGUSTINSSON (K.B.). — *in The Enzymes*, Summer, Myrback, Acad. Press. N.Y. : 1950, 1, 443.
56. AUGUSTINSSON (K.B.). — *Meth. Biochem. Anal.* : 1957, 5, 1.
57. AUGUSTINSSON (K.B.), GRANT (C.A.), OLSSON (B.), THAFUELIN (B.). — *Zbl. Vet. Med.* : 1960, 7, 729.
58. AVEZZU (G.), FIACCADORI (F.), SCARPIONI (L.). — *Giorn. Clin. Med.* : 1954, 35 (12), 1551-1577.
59. AWAPARRA (J.), SEALE (B.). — *J. Biol. Chem.* : 1952, 194, 497-502.
60. AZZONE (G.F.), BONATI (B.), CHIEREGO (G.), FERRARI (C.). — *Acta. Vitamin. Milano* : 1957, 11, 3-6.
61. BABA (N.). — *Nippon Yakurigaku Zasshi* : 1959, 55, 433-443.
62. BACCARI (V.), GUERRITORE (A.). — *Arch. Sc. Biol.* : 1955, 39 (5), 539-543.
63. BACCARI (V.), GUERRITORE (A.). — *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* : 1955, 31 (6), 632-633.
64. BACCARI (V.), QUAGLIARIELLO (E.), GUERRITORE (A.). — *Riv. Biol.* : 1952, 44 (2), 173-180.

65. BAHN (R.C.), LONGLEY (J.B.). — *J. Pharm. Exper. Ther.* : 1956, 1183, 365-367.
66. BAILEY (J.M.), PENTCHEV (P.G.). — *Biochem. Biophys. Res. Commun.* : 1964, 14 (2), 161-164.
67. BAILEY (J.M.), PENTCHEV (P.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* : 1964, 115, 796-800.
68. BAILEY (J.M.), PENTCHEV (P.G.). — *Amer. J. Physiol.* : 1965, 208, 385-390.
69. BAILEY (J.M.), PENTCHEV (P.G.), WOO (J.). — *Biochim. Biophys. Acta.* : 1965, 94, 124-129.
70. BALESTRA (L.), MARCHIARO (G.). — *Minerva Anest.* : 1964, 30, 257-261.
71. BALESTRA (L.), PATTONO (R.). — *Minerva Anest.* : 1964, 30, 318-322.
72. BARABAN (H.). — *Pol. Arch. Med. Wewn. (Pol.)* : 1961, 31, 1101-1118.
73. BARAC (G.). — *Arch. Intern. Physiol. (Liège)* : 1956, 64 (3), 519-520.
74. BARAC (G.). — *C.R. Soc. Biol.* : 1957, 151 (3), 624-626.
75. BARCLAY (J.A.), SINGH (I.D.). — *J. Physiol. London* : 1954, 126, 9-10.
76. BARCLAY (J.A.), SINGH (I.D.). — *Acta. Med. Scand* : 1956, 154, 483-490.
77. BARET (R.), MOURGUE (M.), BROU (A.). — *C.R. Soc. Biol.* : 1962, 156, 1090-1098.
78. BARET (R.), MOURGUE (M.), BROU (A.). — *C.R. Soc. Biol.* : 1965, 159 (4), 931-934.
79. BARET (R.), MOURGUE (M.), BROU (A.). — *Bull. Soc. Chim. Biol.* : 1967, 49, 25-42.
80. BARGONI (N.), CAFFIERO (M.), DIBELLA (S.), DE MORI (E.), GRILLO (M.A.). — *Experientia. Basel.* : 1952, 8-8, 306-307.
81. BARNETT (H.J.). — *J. Clin. Path.* : 1964, 17, 567-570.
82. BARNETT (R.J.), SELIGMAN (A.M.). — *Science* : 1951, 114, 579-582.
83. BARROWS (Ch.), FALZONE (J.), SHOCK (N.). — *J. Géront.* : 1960, 15, 130-133.
84. BARROWS (C.J.), ROEDER (L.M.). — *J. Géront.* : 1963, 18, 135-139.
85. BARROWS (Ch.), ROEDER (L.M.), FALZONE (J.). — *J. Géront.* : 1962, 17, 144-147.
86. BARTLETT (P.D.). — *Enzymologia, Den Haag* : 1951, 15-2, 77-82.
87. BARTLETT (P.), KEEGAN (J.), SCHAEFER (H.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* : 1963, 112, 96-101.
88. BARTLETT (P.), TSUJIMOTO (T.), SCHAEFER (H.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* : 1963, 114, 29-31.
89. BARTLETT (P.D.), TSUJIMOTO (T.), SCHAEFER (H.). — *Life Sci.* : 1965, 4 (15), 1509-1514.
90. BASTIDE (P.), BAUDON (J.), DASTUGUE (G.), REBIERE (J.P.). — *Ann. Biol. Clin.* : 1960, 18, 307-311.
91. BASTIDE (P.), BAUDON (J.), MEUNIER (S.), DASTUGUE (G.). — *Path. Biol.* : 1962, 10, 445.
92. BASTIDE (P.), DASTUGUE (G.). — *Thérapie* : 1954, 9, 360-366.
93. BASTIDE (P.), LAUMIN (A.M.), DASTUGUE (G.). — *J. Physiol.* : 1967, 59, 208.
94. BASTIDE (P.), RIGAL (M.Th.), BASTIDE (J.), TURCHINI (J.P.), DASTUGUE (G.). — *J. Physiol.* : 1965, 57, 219.
95. BASTIDE (P.), RIGAL (M.Th.), DASTUGUE (G.). — *C.R. Soc. Biol.* : 1965, 160, 1594-1597.
96. BAUDON (J.), BASTIDE (P.), CARCASSIN (M.), DASTUGUE (G.). — *Path. Biol.* : 1960, 8, 487-492.
97. BAUMANN (H.). — *Acta. Biol. Med. Germ.* : 1961, 6, 229-237.
98. BEATON (J.R.). — *Canad. J. Biochem.* : 1961, 39, 663-669.
99. BEATON (J.R.), GOODWIN (M.E.). — *J. Biol. Chem.* : 1955, 212 (1), 195-200.
100. BEATON (J.R.), WOODHEAD (R.L.). — *Canad. J. Physiol. Pharmacol.* : 1964, 42 (3), 365-367.

101. BEAUCHENE (R.E.), FANESTIL (D.D.), BARROWS (C.H.). — *J. Gerontol.* : 1965, 20 (3), 306-310.
102. BECKER (B.), FRIEDENWALD (J.S.). — *Amer. J. Ophtal.* : 1950, 33 (5), 673-674.
103. BEDRAK (E.). — *J. Endocrin.* : 1962, 25, 403-404.
104. BEENAKKERS (A.M.), KLINGENBERG (M.). — *Biochim. Biophys. Acta* : 1964, 84, 205-207.
105. BEEUWKES (H.). — *J. Path. Bacteriol.* : 1964, 88, 433-437.
106. BEJDL (W.). — *Zschr. Mikr. Anat. Forsch.* : 1955, 61 (3), 533-540.
107. BEKKUM (D.W.), Van KASSENAR (A.A.). — *Acta. Endroc. Kbh.* : 1954, 15 (1), 9-16.
108. BELL (F.E.). — *Dissertation Abstract.* : 1959, 19, 2448-2449.
109. BELL (F.E.), MOUNTER (L.A.). — *J. Biol. Chem.* : 1953, 233 (4), 900-902.
110. BENCOSME (S.A.), STONE (R.S.), LATTI (H.), MADDLEN (S.C.). — *J. Ultr. Res.* : 1959, 3, 171.
111. BENZ (G.), LEHMANN (F.E.). — *Helv. Physiol. Pharmacol. Acta.* : 1959, 17, 380-420.
112. BEREZOVSKAYA (B.N.). — *Biokhimiya* : 1964, 29 (1), 30-34.
113. BERG (M.), LEVINSON (S.A.). — *A.M.A. Arch. Path.* : 1952, 53 (2), 179-186.
114. BERGAMINI (A.), VENTURA (E.), PIAGGI (V.). — *Progr. Med.* : 1960, 16, 33-36.
115. BERGMANN (L.B.), HOUCK (J.C.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y.* : 1958, 97 (1), 175-177.
116. BERGMANN (F.), RIMON (S.). — *Biochem. J.* : 1953, 70 (2), 339-344.
117. BERGMANN (F.), RIMON (S.). — *Biochem. J.* : 1960, 77, 209-214.
118. BERGMANN (H.), SCHELER (F.), ESTRICH (S.), SCHMIDT (M.). — *Klin. Wochschr.* : 1964, 42 (6), 275-279.
119. BERGMANN (F.), SEGAL (R.), RIMON (S.). — *Biochem. J.* : 1957, 67 (3), 481-486.
120. BERGSTOM (J.), BUCHT (H.E.). — *Scand. J. Clin. E. Lab. Invest.* : 1958, 10, 402-406.
121. BERTINO (J.R.), SIMMONS (B.), DONOHUE (D.M.). — *Biochem. Pharmacol.* : 1964, 13, 225-233.
122. BERTOLOTI (E.). — *Min. Ped.* : 1965, 17, 457-460.
123. BERTOLOTI (E.), VIGNOLO (L.), QUAZZA (C.F.). — *Min. Ped.* : 1962, 14, 683-685.
124. BESKID (M.), GROMEK (A.). — *Acta. Physiol. (Pol.)* : 1962, 13, 837-839.
125. BEUTLER (E.). — *Acta. Haemat. (Basel)* : 1959, 21, 371-377.
126. BEUTLER (E.), BLAISDELL (R.K.), BUTTENWIESER (E.), YEH (M.). — *U.S. At. Energy. Comm.* : 1959, A.C.R.H. 11, 1-21.
127. BIERWAGEN (M.G.), SMITH (D.L.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* : 1957, 95, 581-583.
128. BILLITERI (A.), CALDARERA (G.). — *Arch. Sci. Biol.* : 1961, 45, 61-68.
129. BING (J.). — *Acta. Path. Microbiol. Scand.* : 1962, 56, 385-387.
130. BING (J.). — *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* : 1962, 14, 15-26.
131. BING (J.), BENT (W.). — *Acta. Path. Microbiol. Scand.* : 1953, 44, 138-145.
132. BING (J.), KAZIMIERCZAK (J.). — *Acta. Path. Microbiol. Scand.* : 1959, 47, 105-112.
133. BING (J.), KAZIMIERCZAK (J.). — *Acta. Path. Microbiol. Scand.* : 1960, 50, 1-11.
134. BING (J.), KAZIMIERCZAK (J.). — *Ann. Histochem.* : 1961, 6, 537-542.
135. BING (J.), KAZIMIERCZAK (J.). — *Acta. Path. Microbiol. Scand.* : 1964, 60, 83-89.
136. BINKLEY (F.). — *Biochem. Biophys. Res. Commun.* : 1961, 6, 67-70.
137. BINKLEY (F.). — *J. Biol. Chem.* : 1961, 236, 735-742.
138. BINKLEY (F.). — *J. Biol. Chem.* : 1961, 236, 1075-1082.

139. BINKLEY (F.), ALEXANDER (V.), BELL (F.E.), LEA (C.). — *J. Biol. Chem.* : 1957, 228 (2), 559-567.
140. BINNION (P.F.), DAVIS (J.O.), BROWN (T.C.), Olichney (M.J.), CASPER (A.). — *Amer. J. Physiol.* : 1965, 208 (4), 655-661.
141. BLACK (D.A.K.). — *Renal disease*, Blackwell, Oxford, 1962.
142. BLACK (M.M.), SPEER (F.D.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y.* : 1953, 82-2, 289-291.
143. BLANCHARD (M.), GREEN (D.E.), NOCITO (V.), RATNER (S.). — *J. Biol. Chem.* : 1944, 155, 421.
144. BLANDIN (M.J.). — *Thèse Doct. Univ. Pharm. Strasbourg* : 1953.
145. BLAQUIER (P.), BOHR (D.F.), TAQUINI (A.C. Jr.), HOOBLE (R.S.W.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Clin. Med.* : 1961, 108, 711-715.
146. BLECH (W.), HANSON (H.), HERMANN (P.), KLEINE (R.). — *Z. Physiol. Chem.* : 1964, 337 (4-6), 211-221.
147. BLIDDAL (J.), MASSON (G.M.C.), McCUBBIN (J.W.). — *Amer. J. Physiol.* : 1965, 208 (6), 1078-1082.
148. BODANSKY (O.). — *Cancer* : 1954, 7, 1191-1199.
149. BODE (Ch.), KLINGENBERG (M.). — *Bull. Soc. Chim. Biol.* : 1964, 46 (1), 171.
150. BOFFI (L.), COMUZZI (U.). — *Sperimentale* : 1957, 107 (2), 109-118.
151. BOLLET (A.J.), BONNER (W.M.), NANCE (J.L.). — *J. Biol. Chem.* : 1963, 238, 3522-3527.
152. BOMPIANI (A.), SANTONI (G.). — *Ann. Ostest. Clin.* : 1956, 78 (2), 307-320.
153. BONDI, KATZ. — *Zeits. Klin. Med.* : 1911, 72, 177.
154. BONNICHSEN (R.K.). — *Acta. Chim. Scand.* : 1947, 1, 114.
155. BONORA (A.M.), CALIFANO (A.). — *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* : 1960, 36, 1390.
156. BONTING (S.L.), CANADY (M.R.), HAWKINS (N.M.). — *Biochim. Biophys. Acta.* : 1964, 82, 427-429.
157. BONTING (S.L.), HAWKINS (N.M.), CANADY (M.R.). — *Biochem. Pharmacol.* : 1964, 13, 13-22.
158. BONTING (S.L.), POLLIAK (V.E.), MUEHRCKE (R.G.), KARK (R.M.). — *J. Clin. Invest.* : 1960, 39, 1372-1380.
159. BONTING (S.L.), POLLIAK (V.E.), MUEHRCKE (R.C.), KARK (R.M.). — *J. Clin. Invest.* : 1960, 39, 1381-1385.
160. BONTING (S.L.), TSOODLE (A.D.), De BRUIN (H.), MAYRON (B.R.). — *Arch. Biochem.* : 1960, 91, 130-137.
161. BORCHERS (R.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* : 1964, 115, 893-894.
162. BORIS (A.), GORDON (E.S.). — *Amer. J. Physiol.* : 1960, 198, 1284-1286.
163. BOVER (G.F.), CANDELA (R.B.). — *Rev. Clin. Espan* : 1960, 77, 324-334.
164. BOYER (S.H.). — *Ann. N.Y. Acad. Sci.* : 1963, 103, 50-51.
165. BRAGANCA (B.M.). — *Acta. Un. Int. Canc.* : 1964, 20, 980-982.
166. BRAIN (R.T.), KAY (H.D.). — *Biochem. J.* : 1927, 21, 1104.
167. BRATTON (A.C.), MARSHALL (E.K.). — *J. Biol. Chem.* : 1939, 128, 537.
168. BRAUM (Von S.), DELANEY (R.). — *Rept. Dio. Labs. Reserch.* : 1961, 69-70.
169. BRAUN (H.). — *Strahlentherapie* : 1965, 126, 454-464.
170. BRAUN (H.), HORNUNG (G.), HEISE (E.R.). — *Strahlentherapie* : 1963, 122, 211-221.
171. BRAY (H.G.), JAMES (S.P.), THORPE (W.V.), WASDELL (M.R.). — *Biochem. J.* : 1950, 47, 483-488.
172. BREUER (H.), DAHM (K.). — *Biochim. Biophys. Acta.* : 1964, 85, 29-37.
173. BRICAS (E.), DEZELEE (Ph.). — *Soc. Chim. Biol. Liège* : 1965.
174. BROMBERG-SZNEK (S.), LORSKA (D.), PICHULA (K.). — *Polskie Arch. Med. Weunetrznej.* : 1964, 34-7, 833-839.
175. BROWN (G.M.). — *J. Biol. Chem.* : 1959, 234, 370-378.

176. BROWN (J.J.), DAVIES (D.L.), LEVER (A.F.), LLOYD (A.M.), ROBERTSON (J.I.S.), TREE (M.). — *Lancet* : 1964, 2, 709-711.
177. BROWN (J.J.), DAVIES (D.L.), LEVER (A.F.), PARKER (R.A.), ROBERTSON (J.I.S.). — *J. Physiol. (London)* : 1965, 176 (3), 418-428.
178. BROWN (J.J.), DAVIES (D.L.), LEVER (A.F.), ROBERTSON (J.I.S.). — *J. Physiol. (London)* : 1964, 173 (3), 408-419.
179. BROWN (J.J.), DAVIES (D.L.), LEVER (A.F.), ROBERTSON (J.I.S.), TREE (M.). — *Biochem. J.* : 1964, 93 (1), 3c-4c.
180. BROWN (J.J.), DAVIES (D.L.), LEVER (A.F.), ROBERTSON (J.I.S.), TREE (M.). — *Biochem. J.* : 1964, 93 (3), 594-600.
181. BROWN (W.T.), SCHOLIEFIELD (P.G.). — *Proc. Soc. Exp. Biol.* : 1953, 82 (1), 34-35.
182. BRUNNER (H.), HEDWALL (F.). — *Aerztl. Forsch.* : 1965, 19 (1), 3-7.
183. BRUNS (P.), FIEDLER (R.L.). — *Biochem. Zschr.* : 1958, 330 (4), 324-341.
184. BRYAN (G.T.), KLIMAN (B.), GILL (J.R.), BARTTER (F.C.). — *J. Clin. Endocrinol. Metab.* : 1964, 24 (8), 729-732.
185. BRYCE (G.F.), RABIN (B.R.). — *Biochem. J.* : 1964, 90, 509-512.
186. BRZEZINSKI (A.), FILIPOWICZ (B.). — *Acta. Biochim. Polon.* : 1965, 12-4, 285-289.
187. BUBLITZ (C.). — *Biochim. Biophys. Acta.* : 1966, 113, 616-619.
188. BUBLITZ (C.), YORK (J.L.). — *Biochim. Biophys. Acta.* : 1961, 48, 56-60.
189. BUEDIN (G.E.), ENTNER (N.), FARBER (E.). — *Biochim. Biophys. Acta.* : 1955, 18-2, 305-306.
190. BUETTNER (H.). — *Bull. Soc. Chim. Biol.* : 1964, 46 (n° 1), 173-174.
191. BUETTNER (H.). — *Biochem. Z. (Ger.)* : 1965, 341 (3), 300-314.
192. BULUK (K.), MALOFIEJEV (M.). — *Acta. Physiol. Polon.* : 1963, 14, 371-378.
193. BURCH (H.B.), LOWRY (O.H.), De GUBAREFF (T.), LOWRY (S.R.). — *J. Cell. Comp. Physiol.* : 1958, 52, 509-510.
194. BURGHELE (Th.), RUGENDORFF (E.W.). — *Le rein des états de choc*, Masson, éd. : 1966.
195. BUTTERWORTH (P.J.). — *Biochem. J.* : 1965, 96, 74 P.
196. BUTTERWORTH (P.J.), MOSS (D.W.). — *Biochem. J.* : 1966, 99, 9 P.
197. BUTTERWORTH (P.J.), MOSS (D.W.). — *Nature* : 1963, 209, 805-806.
198. BUZARD (J.A.), NYTOH (P.D.). — *J. Biol. Chem.* : 1959, 234 (4), 884-888.
199. BYCZKOWSKA-SMYK (W.), BERNHARD (W.). — *C.R. Acad. Sci.* : 1960, 251, 3085-3086.
200. CABAUD (P.G.), WROBLEWSKI (F.). — *Amer. J. Clin. Path.* : 1958, 30, 234.
201. CAFIERO (M.). — *Arch. Sc. Biol. Bologna* : 1953, 37 (1), 63-66.
202. CAFRUNY (E.J.). — *Biochem. Pharmacol.* : 1962, 9, 15-21.
203. CAHN (J.), HEROLD (M.), HELBECQUE (C.), LASJAUNIAS (T.), JUILLARD (A.M.). — *C.R. Soc. Biol.* : 1962, 156, 1090-1093.
204. CAMPANACCI (L.). — *J. Minerva Nefrol.* : 1964, 11, 14.
205. CAMPBELL (B.J.). — *Brit. J. Exp. Path.* : 1949, 30, 548-554.
206. CAMPBELL (D.M.). — *Biochem. J.* : 1962, 62, 34 P.
207. CAMPBELL (B.J.), LIN (Y.), BIRD (M.E.). — *J. Biol. Chem.* : 1963, 238, 3632-3639.
208. CAMPBELL (B.J.), LIN (Y.C.), DAVIS (R.V.), BALLEEN (E.). — *Biochim. Biophys. Acta.* : 1966, 118, 371-386.
209. CAMU (F.), CONARD (V.). — *Arch. Int. Pharmacodyn.* : 1966, 162 (1), 247-252.
210. CAPPUCINO (J.G.), REILLY (H.C.), WINSTON (S.). — *Cancer Res.* : 1962, 22, 850-856.
211. CAPPUCINO (J.G.), WINSTON (S.), PERRI (G.C.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* : 1964, 116, 869-872.
212. CARAVAGLIOS (R.). — *Sperimentale* : 1961, 111, 208-223.

213. CARDONA (N.A.), MARTSOOK (E.W.), BOUCHER (R.V.). — *Poultry. Sci.* : 1965, **44** (5), 1164-1173.
214. CAREDDU (P.). — *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* : 1954, **30** (12), 1224-1227 ; 1228-1230.
215. CAREDDU (P.). — *Clinica Pediatrica* : 1955, **8**, 579-589.
216. CAREDDU (P.). — *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* : 1955, **31** (6), 639-641.
217. CAREDDU (P.). — *Clinica Pediatrica* : 1960, **42** (4), 1-11.
218. CAREDDU (P.), APOLLONIO (T.). — *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* : 1957, **33** (7), 1178-1181.
219. CAREDDU (P.), APOLLONIO (T.). — *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* : 1960, **36** (11), 569-571.
220. CAREDDU (P.), CABASSA (N.). — *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* : 1957, **7**, 1-4.
221. CARTER (N.W.), SELDIN (D.W.), TENG (H.G.). — *J. Clin. Invest.* : 1959, **38**, 949-960.
222. CARTIER (P.), LEROUX (J.P.), MARCHAND (J.C.). — *Ann. Biol. Clin.* : 1967, **25** (1-2), 109-136.
223. CARVALHO (de) (I.F.), DINIZ (C.R.). — *Ann. Acad. Sci. N.Y.* : 1965, **116**, 912-917.
224. CASCARANO (J.), RUBIN (A.D.), NEUMANN (A.K.), ZWEIFACH (B.W.). — *Amer. J. Physiol.* : 1961, **201**, 16-18.
225. CASIROLA (G.), PETRONIO (L.). — *Arch. Maragliano. Pat. Clin.* : 1958, **14** (6), 1747-1760.
226. CAVALLINI (D.), De MARCO (L.), MONDOVI (B.). — *Enzymologia* : 1961, **23**, 101-110.
227. CEDRANGOLO (F.), MAGGIO (E.). — *Enzymologia* : 1952, **15-4**, 177-181.
228. CERVETTI (B.), FRANCESCHELLI (A.), ZANNINI (D.). — *Pathologica* : 1964, **56**, 419-428.
229. CHAMBON (A.). — *Thèse Doct. Univ. Pharm. Clermont-Ferrand* : 1959.
230. CHARALAMPOUS (F.C.). — *J. Biol. Chem.* : 1959, **234** (2), 220-227.
231. CHARALAMPOUS (F.C.). — *J. Biol. Chem.* : 1960, **235** (5), 1236-1291.
232. CHARALAMPOUS (F.C.), LYRAS (C.). — *J. Biol. Chem.* : 1957, **228** (1), 1-13.
233. CHARNOCK (J.S.). — *Austra. J. Exp. Biol. Med. Sci.* : 1963, **41**, 547-560.
234. CHASE (A.M.), LAPEDES (S.L.), MEIEV (Von) (H.C.). — *J. Cell. Comp. Physiol.* : 1963, **61**, 181-193.
235. CHAUBE (S.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* : 1962, **111**, 340-343.
236. CHAUBE (S.), CARTER (L.E.). — *Biochem. Pharmacol.* : 1961, **7**, 17-22.
237. CHAUDHURI (S.N.), MARTIN (S.P.). — *J. Exp. Med.* : 1953, **98**, 99.
238. CHAUDHURI (S.N.), SUTER (E.), SHAH (N.S.), MARTIN (S.P.). — *J. Exp. Med.* : 1963, **117**, 71-79.
239. CHEESMAN (E.M.), COPPING (L.W.). — *Brit. J. Nutr.* : 1964, **18**, 147-152.
240. CHELI (R.), LAMPERI (S.). — *Arch. Maragliano. Pat. Clin.* : 1955, **10** (1), 11-16.
241. CHERRICK (G.R.), LEEVY (C.H.). — *Biochim. Biophys. Acta.* : 1965, **105**, 29-37.
242. CHESANOW (R.L.), SALVI (M.L.), ANGELETTI (P.U.). — *Experientia* : 1964, **20** (4), 212-214.
243. CHESSICK (R.C.). — *J. Histochem. Cytochem.* : 1954, **2**, 258.
244. CHI (C.W.), OREKHOVICH (V.N.). — *Biokimiiia Moskva* : 1957, **22-5**, 838-842.
245. CHIEFFI (G.), BOTTE (V.). — *Nature* : 1963, **200**, 793-794.
246. CHIESA (F.), MARTINI (E.), OBEROSLER (R.), SPIGA (A.). — *Endocrinologia* : 1965, **29** (1), 38-44.
247. CHIGNELL (C.F.). — *Life Sci.* : 1965, **4**, 559-566.
248. CHIQUOINE (A.D.). — *J. Histochem. Cytochem.* : 1955, **3**, 471-478.
249. CHIRIGO (G.), VERCILLO (L.), MANNINO-SIGILLO (A.). — *Arch. Sc. Med. Torino* : 1955, **100** (6), 504-515.
250. CHIZH (A.S.). — *Zhdrakookhr. Belorussii* : 1962, **12**, 24-27.

251. CHRISTENSEN (G.). — *Dissertation Abstract.* : 1959, 19, 2450.
252. CICCARONE (P.), CRIFO (C.), De MARCO (C.). — *Giorn. Biochim.* : 1964, 13 (5), 282-287.
253. CICHOCKI (T.), RUTA (R.), TALIKOWSKA (H.). — *Folia. Biol.* : 1963, 11 (1), 69-83.
254. CIUSA (W.). — *Acta. Vitamin. Milano* : 1963, 17, 157-166.
255. CLAPP (J.R.), WATSON (J.F.), BERLINER (R.W.). — *Amer. J. Physiol.* : 1963, 205, 693-696.
256. CLARK (C.T.), WEISSBACH (H.), UDENFRIEND (S.). — *J. Biol. Chem.* : 1954, 210, 139-148.
257. COERS (C.). — *Rev. Belge. Path. Med. Exp.* : 1953, 22, 206.
258. COHEN (R.B.), TSOU (K.C.), RUTENBURG (S.H.), SELIGMAN (A.M.). — *J. Biol. Chem.* : 1952, 195, 239-249.
259. COLEMAN (D.E.). — *Arch. Biochem.* : 1961, 94, 183-186.
260. COLLI (F.). — *Riv. Pathol. Clin.* : 1960, 15 (12), 983-992.
261. COLLINS (D.A.), HARAKAL (C.D.). — *Circulat. Res. N.Y.* : 1954, 2 (3), 196-200.
262. COLTORTI (M.), ASCIONE (A.), GIUSTI (G.), DI SIMONE (A.). — *Riforma Med.* : 1962, 76, 1313-1318.
263. COMB (D.G.), ROSEMAN (S.). — *J. Biol. Chem.* : 1953, 232 (2), 807-827.
264. COMUZZI (U.). — *Sperimentale* : 1955, 105 (1-6), 21-23.
265. CONCHIE (J.), FINDLAY (J.), LEVY (G.A.). — *Biochem. J.* : 1959, 71, 318-325.
266. CONCHIE (J.), FINDLAY (J.), LEVY (G.A.). — *Nature* : 1959, 183, 615-616.
267. CONCHIE (J.), LEVY (G.A.). — *Nature* : 1959, 184 (22), 1709.
268. CONCONI (F.), GRAZI (E.). — *J. Biol. Chem.* : 1965, 240, 2461-2467.
269. CONN (J.W.). — *J. Amer. Med. Assoc.* : 1964, 190 (3), 222-225.
270. CONN (J.W.), COHEN (E.L.), ROVNER (D.V.). — *J. Amer. Med. Assoc.* : 1964, 190 (3), 213-221.
271. COOK (W.F.), PICKERING (G.W.). — *Biochem. Pharmacol.* : 1962, 9, 165-171.
272. COOK (W.F.), PICKERING (G.W.). — *Proc. Intern. Pharmacol.* : 1964, 5, 165-171.
273. COQUOIN-CARNOT (M.), ROUX (J.M.). — *Bull. Soc. Chim. Biol.* : 1960, 42, 237-242.
274. COQUOIN-CARNOT (M.), ROUX (J.M.). — *J. Physiol.* : 1964, 56, 789-806.
275. COQUOIN-CARNOT (M.), TORDET-CARIDROIT (C.), CARNOT-MANUEL (F.). — *C.R. Soc. Biol.* : 1965, 159 (2), 339-340.
276. COSTELLO (L.C.), DARAGO (L.L.). — *Gen. Comp. Endocrinol.* : 1964, 4, 159-163.
277. COSTELLO (L.C.), DARAGO (L.L.). — *Arch. Biochem. Biophys.* : 1964, 108, 574-576.
278. COTTING (M.), McCANCE (R.A.). — *J. Physiol.* : 1946, 104, 288.
279. COUPLAND (R.E.) in BLACK (D.A.K.). — *Renal disease, Blackwel, Oxford* : 1962.
280. COUPLAND (R.E.), HOLMES (R.L.). — *Quart. J. micr. Sci.* : 1957, 98, 327.
281. COURTOIS (S.J.), ANAGNOSTOPOULOS (C.). — *Bull. Soc. Chim. Biol.* : 1951, 33 (1-4), 608-616.
282. CRANDALL (D.I.), HALIKIS (D.N.). — *J. Biol. Chem.* : 1954, 208 (2), 629-638.
283. CREAMY (N.A.). — *J. Biol. Chem.* : 1963, 238, 1772-1776.
284. CRISPENS (C.G.). — *Nature* : 1963, 199, 1202-1203.
285. CROISILLE (Y.). — *C.R. Acad. Sci.* : 1964, 258 (7), 2214-2217.
286. CROWLEY (G.M.). — *J. Biol. Chem.* : 1964, 239, 2593-2601.
287. CROXATTO (H.), LABARCA (E.), COFRE (G.), MORENO (R.). — *Arch. Biol. Med. Exp.* : 1964, 1 (1), 7-15.
288. CVETKOVIC (Z.). — *Vog. San. Pregl. Beogr.* : 1953, 10, 407-415.

289. CZERNY (K.). — *Ann. Univ. Curie Lublin, Polon.* : 1962, 17, 371-379.
290. CZERNY (K.). — *Ann. Univ. Curie Lublin, Polon.* : 1963, 18, 21-51.
291. CZOK (R.). — *Proc. Europ. Soc. Stud. drug tox.* : 1965, 5, 68-83.
292. DALLNER (G.), ERICSSON (J.). — *Acta. Path. Microbiol. Scand.* : 1962, 154, 53-55.
293. DALLNER (G.), ERICSSON (J.). — *Acta. Path. Microbiol. Scand.* : 1964, 61, 333-352.
294. DANIEL (P.M.), PRICHARD (M.M.), WARD (M.), QUAID (J.N.). — *J. Physiol. (London)* : 1954, 124 (1), 106-112.
295. DASTUGUE (G.), BASTIDE (P.), JOUBERTON (J.P.). — *Path. Biol.* : 1960, 8 (17-18), 1593-1600.
296. DASTUGUE (G.), BASTIDE (P.), MARTIN (Ph.). — *C.R. Soc. Biol.* : 1965, 159, 2367-2369.
297. DASTUGUE (G.), BAUDON (J.), BASTIDE (P.), REBIERE (J.P.). — *Trav. Soc. Pharm. Montpellier* : 1960, 20, 249-254.
298. DATTA (P.K.), SHEPARD (T.H.). — *Arch. Biochem. Biophys.* : 1959, 81, 124-129.
299. DAVENPORT (H.W.), WILHELMI (A.E.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* : 1941, 48, 53-56.
300. DAVIES (B.M.A.), YUDKIN (J.). — *Biochem. J. London* : 1952, 52 (3), 407-412.
301. DAVIS (R.V.). — *Dissert. Abstr.* : 1965, 26 (3), 1316-1317.
302. DAVIS (J.O.), HARTROFT (P.M.), TITUS (E.O.), CARPENTER (L.C.), AYERS (C.R.), SPIEGEL (H.E.). — *J. Clin. Invest.* : 1962, 41, 378-389.
303. DAVIS (N.C.), SMITH (E.L.). — *J. Biol. Chem.* : 1953, 200, 373-384.
304. DAVIS (N.C.), SMITH (E.L.). — *J. Biol. Chem.* : 1957, 224 (1), 261-275.
305. DAVISON (A.N.). — *Biochem. J.* : 1956, 64 (3), 546-548.
306. DAWSKIN (M.J.). — *Nature* : 1961, 191, 72-73.
307. DAY (R.), FRANKLIN (J.). — *Pediatrics* : 1951, 7, 182.
308. DEANE (H.W.), BARNETT (R.J.), SELIGMAN (A.M.) in GRAUMANN (W.), NEUMANN (K.). — *Handbuch der Histochemie*, G.F. Verlag : 1960, 7.
309. DEB (C.), BANERJEE (S.). — *Proc. Nat. Inst. Sci. India* : 1957, 23 (B) 1-2, 1-6.
310. DEB (C.), CHAKRAVARTY (B.). — *Acta. Anat. Basel* : 1962, 50, 158-162.
311. DEBRAY (C.H.), VAILLE (C.H.), MARTIN (E.), SOUCHARD (M.), ROZE (Cl.). — *Presse Med.* : 1965, 73, 1559.
312. DEBRIS (M.M.), COURTOIS (J.E.), PETEK (P.). — *Bull. Soc. Chim. Biol.* : 1962, 44, 683-685.
313. DEFENDI (V.), PEARSON (B.). — *J. Histochem. Cytochem.* : 1955, 3, 61.
314. DEIG (E.F.), GEBHARDT (L.P.). — *Z. Naturforsch.* : 1963, 18 B (11), 903-912.
315. DEIMLING (O.) (Von). — *Histochemie* : 1964, 3, 500-508.
316. DEIMLING (O.) (Von). — *Histochemie* : 1964, 4, 48-55.
317. DEKKER (E.E.), SCHEESINGER (M.J.), COON (M.J.). — *J. Biol. Chem.* : 1956, 233, 434-438.
318. DELELLIS (R.), FISHMAN (W.H.). — *J. Histochem. Cytochem.* : 1965, 13 (4), 297.
319. DENGLE (H.), REICHEL (G.). — *Experientia* : 1960, 16, 36-38.
320. DEODHAR (S.D.), GUPPAGE (F.E.), GABLEMAN (E.). — *J. Exptl. Med.* : 1964, 120 (4), 677-690.
321. DEWEY (M.M.), CONKLIN (J.L.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* : 1960, 105, 492-494.
322. DIANZANI (M.U.). — *Nature* : 1953, 171, 125-126.
323. DIECKHOFF (J.), COBET (G.), KOCH (R.), MUNCHMEYER (R.). — *Z. Kinderheilk.* : 1964, 90, 203-209.
324. DIECKHOFF (J.), IWANOFF (S.), KOCH (R.). — *Z. Kinderheilk.* : 1964, 90, 191-196.

325. DIECKHOFF (J.), IWANOFF (S.), KOCH (R.). — *Z. Kinderheilk* : 1961, 90, 200-202.
326. DIETRICH (L.S.). — *J. Biol. Chem.* : 1953, 204, 587-591.
327. DINESCU (G.). — *Acta. Un. Int. Canc.* : 1964, 20, 933-934.
328. DINGLE (J.T.), SHARMAN (I.M.), MOORE (T.). — *Biochem. J.* : 1966, 98, 476-484.
329. DIONIGI (R.). — *Riv. Pat. Clin.* : 1960, 15, 851-861.
330. DISCHE (Z.) in CHARGAFF (E.) et DAVIDSON (J.N.). — *The Nucleic Acids Academic Press N.Y.* : 1965, 1, 285-305.
331. DITTRICH (P.). — *Klin. Wschr.* : 1962, 40, 1075-1076.
332. DODEL (P.), DASTUGUE (G.). — *Ann. Soc. Hydr.* : 1937, 78, 257.
333. DOHI (S.R.), FAUSTO (N.), KIPNIS (J.), LIBERMAN (B.), RABINOVICH (M.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y.* : 1958, 98 (4), 728-731.
334. DOHI (S.R.), TERZIAN (J.F.), WIDMAN (A.), BRENTANI (R.), FAUSTO (N.), LIBERMAN (B.), RABINOVICH (M.). — *Amer. J. Physiol.* : 1959, 196 (4), 924-926.
335. DOMJAN (G.), FAZEKAS (A.). — *Kiserl. Orvostud.* : 1961, 13, 407-411.
336. DONATO (L.), PARDELLI (G.), TURCHETTI (G.). — *Fol. Endocr. Pisa* : 1956, 9 (3), 453-457.
337. DORSAY (R.H.), ROBINSON (M.J.), FISHMAN (W.H.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* : 1965, 120 (1), 188-193.
338. DRAGONI (G.). — *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* : 1951, 27-4, 637-638.
339. DRAGONI (G.), PAOLINI (F.). — *Radiother. Radiobiol. Fis. Med. (Ital.)* : 1959, 14, 226-235.
340. DRISCOLL (S.G.), YI-YUNG HSIA (D. et M.D.). — *Pediatrics* : 1958, 22, 785-845.
341. DUBACH (U.C.). — *Klin. Wschr.* : 1963, 41, 12-17 et 157-162.
342. DUBACH (U.C.). — *Experientia* : 1965, 21-5, 263.
343. DUBACH (U.C.), RECANT (L.). — *J. Clin. Invest.* : 1960, 39, 1364-1372.
344. DUBACH (C.), RECANT (L.). — *Klin. Wschr.* : 1961, 39, 1121-1123.
345. DUBACH (U.C.), RECANT (L.). — *Klin. Wschr.* : 1962, 40, 333-337.
346. DUROU (H.). — *Actualités Néphrol. Hop. Necker.* : 1964, 73-91.
347. DUGGAN (D.E.), NOLL (R.M.). — *Arch. Biochem. Biophys.* : 1965, 109, 388-396.
348. DUNN (J.T.), PERKOFF (G.T.). — *Biochim. Biophys. Acta.* : 1963, 75, 327-330.
349. DUVE De (C.), PRESSMAN (B.C.), GIANNETO (R.), WATTIAUX (R.), APPELMANS (F.). — *Biochem. J.* : 1955, 60, 604-617.
350. ECOLES (S.S.), OAKLEY (R.E.), STITCH (S.R.). — *Biochem. J.* : 1962, 85 (3), 38-39.
351. ECOBICHON (D.J.), KALOW (W.). — *Canad. J. Biochem.* : 1964, 42 (2), 277-286.
352. EDELMAN (R.), HARTROFT (P.M.). — *Circulat. res.* : 1961, 9, 1069-1077.
353. EFIMOVCHINA (E.F.). — *C.R. Acad. Soc. U.R.S.S.* : 1951, 80, 793-796.
354. EGER (W.), SHULTE (W.). — *Acta. Histochem. Jena* : 1954, 1 (2), 60-75.
355. EICHEL (H.J.). — *J. Biol. Chem.* : 1954, 207-2, 647-655.
356. EISALO (A.), TALANTI (S.). — *Acta. Med. Scand.* : 1961, 169, 655-660.
357. EMMART (E.W.), SCHIMKE (R.T.), SPIGIER (P.), TURNER (W.A.). — *Exp. Cell. Res.* : 1963, 30, 460-475.
358. ENDAHL (B.R.), KOCHAKIAN (C.D.). — *Amer. J. Physiol.* : 1956, 185 (2), 250-256.
359. Enzyme Nomenclature. — Elsevier publishing Company, Amsterdam. London. N.Y. : 1965.
360. EPPENBERGER (H.M.), FELLEBERG (R.) (Von), RICHTERICH (R.), AEBI (H.). — *Enzymol. Biol. Clin. Basel.* : 1962-1963, 2, 139-174.
361. EPPS (M.R.). — *Biochem. J.* : 1945, 39, 37.

362. ERANKO (O.), LEHTO (L.). — *Acta. Anat. Basel* : 1954, 22 (2-3), 277-288.
363. ERANKO (O.), NIEMI (M.). — *Acta. Path. Microbiol. Scand.* : 1957, 41(2), 119-121.
364. ERICSSON (J.L.E.). — *Proc. European. Reg. Conf. Electron Microscopy, 3rd Prague* : 1964, (B), 251-252.
365. ERICSSON (J.L.E.), TRUMP (B.F.). — *Lab. Invest.* : 1964, 13 (11), 1427-1456.
366. ESH (G.C.). — *Ann. Biochem. Exp. Med.* : 1963, 23, 471-478.
367. FABRO (S.). — *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* : 1962, 38 (24), 1816-1818.
368. FALBRIARD (A.). — *Praxis. Bern.* : 1954, 43 (13), 265-269.
369. FALBRIARD (A.). — *Praxis. Bern.* : 1954, 43 (14), 293-305.
370. FALZONE (J.A.), BARROWS (C.H.). — *J. Ger.* : 1963, 18, 240-245.
371. FANTI De (D.R.), De FEO (J.J.). — *Biochem. Pharmacol.* : 1963, 12, 173-177.
372. FARBER (E.), STERNBERG (W.H.), DUNLAP (C.E.). — *J. Histochem. Cytochim.* : 1956, 4-3, 266-285.
373. FASCILOLO (J.C.), SUAREZ (J.R.E.). — *Acta. Physiol. Lat. Amer.* : 1951, 1-3, 172-177.
374. FAWCETT (D.M.), McLEOD (L.E.). — *Endocrinol.* : 1963, 73, 279-284.
375. FAZEKAS (I.G.), FAZEKAS (A.G.), RENGEI (B.). — *Kiserl. Orvostud* : 1961, 13, 82-85.
376. FEINE (U.), GERBER (G.). — *Strahlentherapie* : 1957, 102 (4), 563-568.
377. FELDMAN (D.), BRENNER (M.), FLEISHER (M.B.). — *Biochim. Biophys. Acta.* : 1963, 78, 775-777.
378. FELDMAN (D.), VANDER WENDE (C.), KESSLER (E.). — *Biochim. Biophys. Acta.* : 1961, 51, 401-403.
379. FELLEBERG (Von) (R.), EPPENBERGER (H.), RICHTERICH (R.), AEBI (H.). — *Biochem. Z.* : 1962, 336, 334-350.
380. FELLEBERG (Von) (R.), RICHTERICH (R.), AEBI (H.). — *Enzymol. Biol. Clin.* : 1963, 3, 240-250.
381. FENOLL (F.A.). — *Rev. Clin. Esp.* : 1965, 96, 211-214.
382. FENOLL (F.A.). — *Rev. Clin. Esp.* : 1965, 97 (2), 88-95.
383. FERRATIER. — *Thèse de Doct. Pharm. Univ. Clermont-Ferrand* : 1966.
384. FERRERI (E.). — *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* : 1960, 36, 1176-1178.
385. FERRERI (E.), PEYROT (A.). — *Ann. Histochem.* : 1962, 7, 77-81.
386. FERRERI (E.), PEYROT (A.). — *Zeitschrift für vergleichende Physiologie* : 1962, 46, 102-114.
387. FERRERI (E.), PEYROT (A.). — *Z. Zellforsch.* : 1962, 56, 470-497.
388. FILIPARI (A.), LOSAPIO (M.). — *Riv. Path. Clin.* : 1962, 17, 1730-1731.
389. FINEGAN (R.P.). — *Nature* : 1963, 198, 193-194.
390. FINOCCHIO (D.). — *Arch. Atti. Soc. Med. Clin. Messina* : 1961, 5, 253-259.
391. FIORETTI (G.). — *Sperimentale* : 1959, 109, 359-365.
392. FISCHER (E.R.). — *Lab. Invest.* : 1961, 10, 707-708.
393. FISCHER (E.R.), GRUHN (J.). — *Arch. Path.* : 1957, 64, 664-672.
394. FISCHER (E.R.), GRUHN (J.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* : 1959, 101, 781-784.
395. FISCHER (F.), SIEBERT (G.), ADLOFF (E.). — *Biochem. Z.* : 1959, 332, 131-150.
396. FISCHER (E.R.), TRAMURA (M.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Mes.* : 1965, 118-2, 402-405.
397. FISCHER (E.R.), TAMURA (M.), MASSON (G.M.C.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* : 1965, 118-4, 1191-1193.
398. FISCHER (E.R.), TSUJI (F.I.), GRUHN (J.). — *Proc. Soc. Biol. N.Y.* : 1958, 97 (2), 448-451.
399. FISHERMAN (K.). — *Acta. Path. Microbiol. Scand.* : 1958, 44-1, 48-53.

400. FISHMAN (W.H.) in SUMMER (J.B.), MYRBACK (K.). — *The Enzymes* : 1950, 1 (1), 635-652.
401. FISHMAN (W.H.), ARTENSTEIN (M.), GREEN (S.). — *Endocrinology* : 1955 57, 646-657.
402. FISHMAN (W.H.), BENJAMIN (G.S.), GREEN (S.). — *J. Biol. Chem.* : 1956 222, 351-361.
403. FISHMAN (W.H.), SPRINGER (B.), BRUNETTI (R.). — *J. Biol. Chem.* : 1948, 173, 449.
404. FISKE (Ch.), SUBBAROW (Y.). — *J. Biol. Chem.* : 1925, 66, 375.
405. FISKE (Ch.), SUBBAROW (Y.). — *J. Biol. Chem.* : 1929, 81, 629.
406. FITCH (C.D.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* : 1963, 112, 636-639.
407. FITCH (C.D.), HSU (C.), DINNING (J.S.). — *J. Biol. Chem.* : 1960, 235, 2362-2364.
408. FITCH (C.D.), HSU (C.), DINNING (J.S.). — *J. Biol. Chem.* : 1961, 236, 2490-2492.
409. FLATMARK (T.). — *Nature* : 1962, 196, 894-895.
410. FLEURY (P.), EBERHARD (R.). — *Ann. Biol. Clin.* : 1951, 9, 453.
411. FORTAK (W.), KARASEK (M.), KOLASZYNSKI (J.). — *Folia. Biol. Warsaw* : 1962, 10, 221-234.
412. FORTELIUS (P.). — *Acta. Path. Microbiol. Scand.* : 1963, 164, 94.
413. FOSSA (T.). — *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* : 1962, 38, 293-295.
414. FOSSA (T.). — *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* : 1962, 38, 570-572.
415. FOSSA (T.), RINAUDO (M.T.). — *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* : 1961, 196, 1730-1731.
416. FOSTER (G.L.), CAMERON (E.). — *J. Anat.* : 1963, 97, 281-283.
417. FOURMAN (J.). — *Nature* : 1966, 209, 812-813.
418. FRAHM (C.J.), FOLSE (R.). — *J. Amer. Med. Assoc.* : 1962, 180, 209.
419. FRANCO (G.), MONTANARI (G.). — *Arch. Ostest. Gynec.* : 1960, 65, 337-346.
420. FRANK (M.H.). — *Circulat. Res.* : 1963, 12-3, 241-255.
421. FRANKLIN (T.J.). — *Biochem. J.* : 1961, 79 (3), 34 P.
422. FRANKLIN (T.J.). — *Biochem. J.* : 1962, 82, 118-122.
423. FRANZ (H.E.), FRANZ (M.), KLUTHE (R.). — *Klin. Wschr.* : 1962, 40, 646-648.
424. FREARSON (P.M.). — *Cancer Res.* : 1965, 25, 737-744.
425. FREEDLAND (R.A.). — *Biochim. Biophys. Acta.* : 1962, 62, 427-429.
426. FREEDLAND (R.A.), TAYLOR (A.R.). — *Biochim. Biophys. Acta.* : 1964, 92 567-571.
427. FREIMAN (D.G.), GOLDMAN (H.), KAPLAN (N.). — *J. Histochem. Cytochem.* : 1962, 10 (5), 520-527.
428. FRESSES (A.T.), CAMPOS (J.D.). — *Boll. Soc. Quim. Peru.* : 1964, 30 (2), 35-40.
429. FRIEDBERG (W.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y.* : 1956, 93 (1), 52-53.
430. FRIEDENWALD (J.S.), GRYDER (R.M.), GRYDER (W.). — *Arch. Biochem N.Y.* : 1958, 73 (1), 262-272.
431. FRIEDLER (L.), SMITH (J.N.). — *Biochem. J.* : 1954, 57, 396-400.
432. FRIEDMANN (H.C.). — *Biochim. Biophys. Acta.* : 1954, 13, 151.
433. FRIEDRICH-FRESKA (H.), KNESER (H.), BORNER (P.). — *Z. Naturforschg* : 1963, 18, 225-229.
434. FUJII (S.), MATSUMURA (M.), IKEGAMI (H.), ONISHI (T.). — *Saishin Igaku* : 1964, 19, 2221-2233.
435. FUMAGALLI (P.). — *Biol. Lat. Milano* : 1955, 18 (4), 1307-1321.
436. FURTH (A.), ROBINSON (D.). — *Biochem. J.* : 1965, 95, 59.
437. GACA (A.). — *Deutsch. Med. Wschr.* : 1964, 89, 874-876.
438. GAEBLER (O.H.), MATHIES (J.C.). — *Endocrinology* : 1952, 51 (6), 469-475.
439. GAILLARD (D.), DEBACHE (R.). — *C.R. Soc. Biol.* : 1963, 157, 2097-2100.

440. GALEONE (A.), BARBERIS (S.). — *Minerva Nefrol.* : 1954, 1 (3), 113-119.
441. GALEONE (A.), LEVI (E.). — *Exp. Enzymologia. Den. Haag.* : 1954, 16 (6), 355-365.
442. GALEONE (A.), LEVI (E.). — *Minerva Nefrol.* : 1956, 2 (4), 101-106.
443. GALEONE (A.), PELOCCCHINO (A.M.). — *Arch. Sci. Med. Torino* : 1954, 98 (1), 1-15.
444. GALEONE (A.), PELOCCCHINO (A.M.). — *Minerva Nefrol.* : 1954, 1 (3), 106-113.
445. GALLACHER (Ch.), BUTTERY (Sh.). — *Biochem. J.* : 1959, 72, 575-582.
446. GALLAI-HATCHARD (J.J.), THOMPSON (R.H.S.). — *Biochim. Biophys. Acta.* : 1965, 98, 128-136.
447. GARCIA-HERNANDEZ (M.), KUN (E.). — *Biochim. Biophys. Acta* : 1957, 23 (3), 78-82.
448. GARRE (C.), De FLORA (A.), MANGIAROTTI (M.A.), MANGIAROTTI (G.). — *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* : 1965, 41 (1), 46-49.
449. GASQUET De (P.), LOWY (R.). — *Enzymol. Biol. Clin.* : 1961-1962, 1, 138-148.
450. GASQUET De (P.), LOWY (R.). — *Enzymol. Biol. Clin.* : 1961-1962, 1, 176-186 et 217-224.
451. GASQUET De (P.), LOWY (R.), TREMOLIERES (J.). — *C.R. Soc. Biol.* : 1959, 153, 1166.
452. GAVAN (T.L.), KAUFMAN (N.). — *A.M.A. Arch. Path.* : 1955, 60-5, 580-582.
453. GELBOIN (H.V.), BLACKBURN (N.R.). — *Cancer. Res.* : 1964, 24, 355-359.
454. GEORGI (P.), NOWAK (W.). — *Acta Biol. Med. German.* : 1964, 13, 144-148.
455. GERBER (G.B.), KOSZALKA (T.R.), GERBER (G.). — *Nature* : 1962, 196, 286-287.
456. GEREBTZOFF (M.A.). — *Cholinestérasés, Pergamon Press* : 1959, 3, 151.
457. GERLACH (U.) in BERGMAYER (H.U.). — *Methods of Enzymatic Analysis, Acad. Press N.Y.* : 1963, 761.
458. GERLACH (U.), SCHUERMEYER (E.). — *Z. Ges. Exp. Med (Ger.)* : 1960, 132, 413-417.
459. GEY (K.F.), BURKARD (W.P.), PLETSCHER (A.). — *Biochem. Pharmacol.* : 1961, 8, 383-387.
460. GEYER (R.P.), GUNNINGHAM (M.). — *J. Biol. Chem.* : 1950, 184, 641.
461. GEYER (R.P.), MATTHEWS (L.W.), STARE (F.J.). — *J. Biol. Chem.* : 1949, 180, 1037.
462. GHERARDUCCI (D.). — *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* : 1953, 29-7, 1495-1496.
463. GHERARDUCCI (D.). — *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* : 1953, 29-7, 1497-1498.
464. GHOSH (S.N.). — *Ann. Biochem. Exp. Med.* : 1961, 21, 97-98.
465. GHOSH (S.K.). — *Indian. J. Biochem.* : 1965, 2, 31-34.
466. GIBSON (D.M.), AYENGAR (P.), SANADI (D.R.). — *Biochim. Biophys. Acta.* : 1956, 21 (1), 86-91.
467. GILBERT (A.B.). — *Nature* : 1961, 189, 1009-1010.
468. GILMAN (A.), CARLSON (R.I.), GOODMAN (L.). — *J. Pharmacol. Exp. Ther.* : 1939, 66, 14.
469. GINETZINSKY (A.G.). — *Nature* : 1958, 182, 1218-1219.
470. GINOULHIAC (E.). — *Acta. Vitamin.* : 1963, 17, 101-105.
471. GINOULHIAC (E.), TENCONI (L.T.), BONOMI (U.). — *Acta. Vitamin.* : 1964, 5, 205-218.
472. GIUSEPPE De (L.), CASTELLI (B.). — *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* : 1956, 32-9, 1206-1208.
473. GLENNER (G.G.), FOLK (J.E.). — *Nature* : 1961, 192, 338-340.
474. GLICK (D.A.), LEWIN (A.), ANTROPOL (W.). — *Proc. Soc. Exp. Biol.* : 1939, 40, 28.
475. GLOCK (G.E.), McLEAN (P.). — *Biochem. J.* : 1954, 56, 171-175.

476. GLOMSET (J.A.), KAPLAN (D.M.). — *Biochim. Biophys. Acta.* : 1965, 98, 41-46.
477. GLOOR (F.), NEIDITSCH-HALEF (L.A.). — *Z. Zellforsch. Mikroskop.* : 1965, 66 (4), 438-495.
478. GOEBEL (A.), PUCHTLER (E.). — *Virchows Arch.* : 1954, 326 (1), 119-134.
479. GOLDBARG (J.A.), PINEDA (E.P.), BANKS (B.M.), RUTENBURG (A.M.). — *Gastro. Entero.* : 1959, 36, 193.
480. GOLDBARG (J.A.), RUTENBURG (A.M.). — *Cancer* : 1958, 11, 283.
481. GOLDSTEIN (L.). — *Arch. Biochem. Biophys.* : 1959, 82 (2), 482-483.
482. GOLDSTEIN (L.). — *Dissertation Abstract.* : 1959, 19, 1783.
483. GOLDSTEIN (L.). — *Nature* : 1964, 201, 1229-1230.
484. GOLDSTEIN (L.). — *Nature* : 1965, 205, 1330-1331.
485. GOLDSTEIN (L.), COPENHAVER (J.H.). — *Amer. J. Physiol.* : 1960, 198, 227-229.
486. GOLDSTEIN (L.), KENSLEER (C.J.). — *J. Biol. Chem.* : 1960, 235, 1086-1089.
487. GOLDSTEIN (L.), RICHTERICH VAN BAERLE (R.), DEARBORN (E.H.). — *Proc. Soc. Exp. Biol.* : 1956, 93 (2), 284-288.
488. GOLDSTEIN (L.), RICHTERICH VAN BAERLE (R.), DEARBORN (E.H.). — *Enzymologia Den Haag* : 1957 18 (4), 261-270.
489. GOLDSTEIN (L.), RICHTERICH VAN BAERLE (R.), DEARBORN (E.H.). — *Enzymologia Den Haag* : 1957, 18 (6), 355-365.
490. GOLOVIN (B.P.), SYTINSKAYA (O.N.). — *Vop. Med. Khim.* : 1959, 5, 348-352.
491. GOMORI (G.). — *J. Histochem. Cytochem.* : 1955, 3, 479-484.
492. GORDON (E.E.). — *Biochim. Biophys. Acta.* : 1965, 104, 606-603.
493. GORDON (E.E.). — *Biochim. Biophys. Acta.* : 1966, 124, 50-61.
494. GOR'KOVA (A.V.), GREBNEVA (L.S.). — *Farmacol. i. Toksikol.* : 1958, 21, 53-56.
495. GORYACHENKOVA (E.V.), ERSHOVA (E.A.). — *Biokhimiya.* : 1965, 30, (1), 165-173.
496. GOSLIAR (H.G.), HERRMANN (M.). — *Verh. Anat. Ges.* : 1964, 58, 160-168.
497. GOULD (B.J.), SMITH (M.J.). — *J. Pharm. Pharmacol.* : 1965, 17, 83-88.
498. GOUNELLE (J.C.). — *Réunion Société Belge de Biochimie Soc. Chim. Biol., Paris, 2 mars 1963.*
499. GRAEV (M.), INNOCENTI (M.). — *Arch. de Vecchi* : 1957, 26, 1.
500. GRAFFLIN (A.L.), GRAY (N.M.), BAGLEY (E.H.). — *Bull. John. Hopkins. Hosp.* : 1952, 91, 137-152.
501. GRAFFLIN (A.L.), GREEN (D.E.). — *J. Biol. Chem.* : 1948, 176, 95.
502. GRASSMANN (W.), PADA-BASU (K.). — *Z. Physiol. Chem.* : 1931, 198, 247.
503. GRAZI (E.), RONCA (G.), VIGI (V.). — *J. Biol. Chem.* : 1965, 240 (11), 4267-4270.
504. GREENSTEIN (J.P.), LEUTHARDT (F.M.). — *J. Nat. Cancer. Inst.* : 1948, 8, 161-162.
505. GREENSTEIN (J.P.), LEUTHARDT (F.M.). — *J. Nat. Cancer. Inst.* : 1948, 8 (9), 389-390.
506. GREIG (M.E.), CARTER (M.K.). — *Amer. J. Physiol.* : 1954, 178 (3), 433-436.
507. GRIFFIN (M.J.), COX (R.P.). — *Nature* : 1964, 204, 476-478.
508. GRIGNON (G.), LAMARCHE (M.), DRUESNE, ROYER (A.). — *Thérapie* : 1962, 17, 1125-1131.
509. GRILLO (M.A.), FOSSA (T.). — *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* : 1963, 39, 1199-2000.
510. GRILLO (M.A.), FOSSA (T.). — *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* : 1966, 42 (5), 198-199.
511. GRILLO (M.A.), FOSSA (T.), COGHE (M.). — *Enzymologia* : 1965, 28 (6), 377-388.
512. GRISHILO (G.F.). — *Nank Zap. Stanislav's k. Med. Inst.* : 1961, (4), 103-107.
513. GROMEK (A.). — *Acta Physiol. (Pol.)* : 1962, 13, 631-635.
514. GROOT DE (C.A.), WEBER (J.F.), COHEN (E.N.). — *Arch. Int. Pharmacodyn.* : 1955, 102 (4), 459-464.
515. GROSS (F.), BRUNNER (H.), ZIEGLER (M.). — *Recent. Progr. Hormone Res.* : 1965, 21, 119-167.

516. GROSS (F.), BUSCHOR (O.), ZEUGIN (P.). — *Amer. J. Physiol.* : 1960, 199, 1-4.
517. GROSS (F.), LICHTLEN (P.). — *Amer. J. Physiol.* : 1958, 195-3, 543-545.
518. GROSS (J.B.), PARKIN (T.W.), MAHER (F.T.), POWER (M.H.). — *Gastroenterology* : 1960, 39, 76-82.
519. GROSS (F.), SULSER (F.). — *Naunyn - Schmiedeberg's Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol.* : 1956, 229, 338-347.
520. GROUYERE (G.), MEYER (Ph.), ALEXANDRE (J.M.), DEVAUX (C.), CHEVILLARD (C.), MILLIEZ (P.). — *Rev. Franc. Et. Clin. Biol.* : 1966, 11, 726-731.
521. GRYDER (R.M.), FRIEDENWALD (J.S.). — *Arch. Biochem. N.Y.* : 1955, 54 (2), 281-303.
522. GUARDAMAGNA (C.), MASSARI (N.), BERTOLINI (A.M.). — *Acta. Vitaminol.* : 1958, 12 (8), 77-79.
523. GUERRITORE (A.), CONTESSA (A.R.), COSENTINO (V.). — *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* : 1954, 30 (1-2), 95-97.
524. GUHA (S.R.), CHAKRAVARTI (H.S.). — *Experientia* : 1960, 16, 214-215.
525. GUHA (S.), WEGMANN (R.). — *Nature* : 1963, 200, 1218-1219.
526. GUTTNER (J.). — *Acta. Biol. Med. German.* : 1964, 12, 297-303.
527. GUZZON (V.). — *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* : 1957, 33 (6), 924-927.
528. GUZZON (V.). — *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* : 1957, 33 (6), 927-930.
529. HADD (H.E.), BLICKEN STAFF (R.T.). — *Steroids* : 1964, 4 (4), 503-513.
530. HAEGER (K.). — *Acta Physiol. Scand.* : 1953, 30, 207-214.
531. HAEGER (K.), KAHLSON (G.), WESTLING (H.). — *Acta Physiol. Scand.* : 1953, 30, 177-191.
532. HAGINO (V.), YATSUHASHI (T.), OGASAWARD (N.), KOTAKE (Y.). — *Nagoya. J. Med. Sci.* : 1965, 27, 218-222.
533. HAHN (L.), HEVESY (G.). — *Nature* : 1939, 144, 204.
534. HAJAMA (H.), KITAGAWA (M.), YAMARURA (Y.). — *J. Biochem. (Tokyo)* : 1963, 53, 117-123.
535. HALE (A.J.). — *Biochem J.* : 1961, 79 (3), 34P-35P.
536. HALIKOWSKI (B.), JALINOSWSKI (A.B.), NAWARECKI (B.), SIKORSKI (S.), WNU (K.A.). — *Pediat. Polska* : 1956, 31 (8), 859-865.
537. HAMAMOTO (T.). — *Ann. Paediat. Jap.* : 1958, 4, 758-769.
538. HAMER (D.). — *Brit. Cancer. Res.* : 1958, 12, 661-663.
539. HANDLER (J.S.), ORLOFF (J.). — *Amer. J. Physiol.* : 1963, 205, 298-302.
540. HANLEY (T.), JOWETT (G.H.), HILPATICK (R.), PLATTS (M.M.). — *J. Physiol. (London)* : 1959, 145 (2), 227-288.
541. HANSON (H.), BLECH (W.). — *Z. Physiol. Chem.* : 1959, 315, 191-200.
542. HANSON (H.), BLECH (W.), HERMANN (P.), KLEINE (R.). — *Z. Physiol. Chem.* : 1959, 315, 181-190.
543. HANSON (H.), HERMANN (P.), BLECH (W.). — *Z. Physiol. Chem.* : 1959, 315, 201-207.
544. HARGREAVES (T.). — *Clin. Chim. Acta.* : 1964, 10, 428-434.
545. HARPER (A.E.). — *Biochem. J.* : 1959, 71 (4), 702-705.
546. HARPER (A.E.), YOUNG (F.G.). — *Biochem. J.* : 1959, 71 (4), 696-701.
547. HARRIS (R.C.), OLMO (C.). — *J. Clin. Invest.* : 1954, 33 (9), 1204-1209.
548. HARTROFT (P.). — *Circulat. Res.* : 1963, 12 (5), 535-538.
549. HASHIMOTO (Y.), HASEGAWA (R.), MIYATA (K.), KOMIYAMA (Z.), TERASAWA (M.), KOMIYA (F.), TORIYAMA (N.). — *Nichidai Igaken Zasshi* : 1964, 23, 309-316.
550. HASHIMOTO (K.), MORITA (Y.). — *Jap. J. Pharm.* : 1957, 7 (1), 48-54.
551. HASS (E.), GOLDBLATT (H.), GIPSON (E.C.). — *Amer. J. Physiol.* : 1964, 207 (5), 1077-1086.
552. HASS (E.), GOLDBLATT (H.), MALONE (J.E.). — *Amer. J. Physiol.* : 1959, 197, 1103-1106.

553. HAVIVI (E.), GUGGENHEIM (K.). — *J. Nutri.* : 1965, 86, 303-308.
554. HAYAKAWA (M.), ITO (H.), MIKAMI (R.), KUDO (R.). — *Mirosaki Igaku* : 1963, 14, 609-613.
555. HAYASHI (M.). — *J. Histochem. Cytochem.* : 1965, 13, 355-360.
556. HAYASHI (M.), AUDITORE (J.V.), UCHIDA (R.). — *Life Sci.* : 1963, 6, 338-374.
557. HAYASHI (K.), ISHIDA (M.), HINO (T.), OHARA (M.). — *Nippon Nogeikagaku Kaishi* : 1962, 36 (2), 269-276.
558. HEATH (H.), RUTTER (A.C.), FLETCHER (T.C.). — *Vision Res.* : 1963, 3, 315-321.
559. HEIDENHAIN in SCHLEICHER (D.M.). — *Amer. J. Clin. Pathol.* : 1942, 12, 35.
560. HEIM (W.G.), APPLEMAN (D.), PYFROM (H.T.). — *Science* : 1955, 122, 693-694.
561. HEIM (W.G.), APPLEMAN (D.), PYFROM (H.T.). — *Amer. J. Physiol.* : 1956, 186 (1), 19-23.
562. HERKEN (H.). — *Aerzt. Wschr.* : 1955, 10 (34-45), 773-781.
563. HERLANT (M.), TEMIRAS (P.S.). — *Acta Anat. Basel* : 1952, 14, (1-2), 65-97.
564. HERMAN (E.), DEANE (W.H.). — *J. Cell. Physiol.* : 1953, 41 (2), 201-222.
565. HERZOG (V.). — *Z. Zellforsch.* : 1964, 64, 847-867.
566. HESS (R.). — *Herrenchiemsee* : 1959, 121-142.
567. HESS (R.). — *Amer. J. Pathol.* : 1960, 37, 583-597.
568. HESS (R.), GROSS (F.). — *Amer. J. Physiol.* : 1959, 197, 869-872.
569. HESS (R.), PEARSE (A.G.). — *Brit. J. Exp. Path.* : 1958, 39 (3), 292-299.
570. HESS (R.), PEARSE (A.G.). — *Brit. J. Exp. Path.* : 1959, 40 (3), 243-249.
571. HESS (R.), PEARSE (A.G.). — *Schweiz. Z. Allgem. Pathol. u. Bakteriolog.* : 1959, 22, 929-930.
572. HESS (R.), PEARSE (A.G.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* : 1961, 106, 895-898.
573. HESS (R.), REGOLI (D.). — *Brit. J. Exp. Path.* : 1964, 45, 666-671.
574. HESS (R.), SCARPELLI (D.G.), PEARSE (A.G.). — *J. Biophys. Biochem. Cytol.* : 1958, 4, 753-760.
575. HIGGINS (J.T.), DAVIS (J.O.), URQUHART (J.). — *Circulat. Res.* : 1964, 14 (3), 218-227.
576. HIGGINS (J.T.), DAVIS (J.O.), URQUHART (J.), OLICHNEY (M.J.), CASPER (A.). — *Amer. J. Physiol.* : 1964, 207 (4), 814-820.
577. HIGHMAN (B.), THOMPSON (E.C.), ROSHEE (J.), ALTLAND (P.D.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y.* : 1957, 95 (1), 109-112.
578. HIKIMA (K.). — *Acta Tuberc. Jap.* : 1964, 13, 67-84.
579. HILL (R.D.), LAING (R.R.). — *Biochim. Biophys. Acta* : 1965, 99, 352-359.
580. HILL (R.D.), LAING (R.R.). — *Nature* : 1966, 210, 1160-1161.
581. HUMMERLHOCH (S.R.), KARNOVSKY (M.J.). — *J. Biophys. Biochem. Cytol.* : 1961, 9, 893-908.
582. HINES (B.E.), McCANCE (R.A.). — *J. Physiol. London* : 1954, 124 (1), 8-16.
583. HIROMATSU (K.). — *Kumamoto Daigaku Taisikitsu Igaku Kenkyunsho Hokoku* : 1960, 11, 1-14.
584. HOARE (R.), DELORY (G.E.). — *Arch. Biochem. N.Y.* : 1955, 59 (2), 465-472.
585. HOBER (R.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* : 1942, 49, 87.
586. HOCH-LIGETI (C.), LOBL (L.T.), ARVIN (J.M.). — *Brit. J. Cancer* : 1964, 18, 271-284.
587. HODLER (J.). — *Schweiz. Med. Wschr.* : 1964, 94, 11-22.
588. HODLER (J.), RICHTERICH (R.). — *Helv. Med. Acta* : 1961, 28, 579-582.
589. HOFFMANN (G.). — *Les animaux de Laboratoire, Vigot* : 1963, 206.
590. HOKIN (L.E.), YODA (A.). — *Proc. Nat. Acad. Sci.* : 1964, 52, 454-461.
591. HOLLENBERG (C.H.), HOROWITZ (I.). — *J. Lipid. Res.* : 1962, 3, 445-447.
592. HOLMGARD (A.). — *J. Clin. Lab. Invest.* : 1962, 14, 1-79.
593. HOLT (S.J.), WITHERS (R.F.J.). — *Nature* : 1952, 170, 1012-1014.

594. HOLZNER (J.H.), KAUFMANN (F.). — *Path. Microbiol. Basel* : 1962, 25, 193-203.
595. HOOK (J.B.), WILLIAMSON (H.E.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* : 1965, 120 (2), 358-360.
596. HOPE (D.B.), SMITH (A.D.). — *Biochem. J.* : 1960, 74, 101.
597. HOPPER (S.), SEGAL (H.L.). — *Arch. Biochem.* : 1964, 105, 501-505.
598. HOPSU (V.K.). — *J. Histochem. Cytochem.* : 1964, 12, 315-324.
599. HOPSU (V.K.), ARSTILA (A.), GLENNER (G.G.). — *Ann. Med. Exp. Biol. Fenn.* : 1965, 43 (2), 114-116.
600. HOPSU (V.K.), GLENNER (G.G.). — *J. Histochem. Cytochem.* : 1964, 12, 674-686.
601. HOPSU (V.K.), RUPONEN (S.). — *Acta Physiol. Scand.* : 1962, 54, 111-115.
602. HOPSU (V.K.), RUPONEN (S.), TALANTI (S.). — *Experientia* : 1961, 17, 271-272.
603. HOPSU (V.K.), SANITTI (R.S.), GLENNER (G.G.). — *J. Histochem. Cytochem.* : 1965, 13, 117-124.
604. HORIE (S.). — *J. Vitamin. Kioto* : 1957, 3 (4), 243-263.
605. HORNER (W.H.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* : 1965, 118 (1), 65-69.
606. HSU (L.), TAPPEL (A.L.). — *Nature* : 1965, 207, 1200.
607. HU ANG (I.), TANNEBAUM (S.), HSIA DY. — *Nature* : 1960, 186, 717-718.
608. HUGGINS (C.), JENSEN (E.V.), CLEVELAND (A.S.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* : 1948, 68, 477-480.
609. HUGGINS (A.K.), SMITH (M.J.H.). — *Biochem. J.* : 1963, 89 (3), 112 P.
610. HUNTER (F.), ODDIS (L.), LEATHEM (J.H.). — *Proc. Pen. Acad. Sci.* : 1965, 38 (2), 36-39.
611. HUTCHINSON (J.H.). — *Amer. J. Clin. Nutri.* : 1964, 14, 291-301.
612. HUTCHINSON (J.H.), LABBY (D.H.). — *Amer. J. Clin. Nutri.* : 1964, 14, 302-309.
613. IACOBELLIS (M.), MUNTWYLER (E.), GRIFFIN (G.E.). — *Amer. J. Physiol.* : 1954, 178 (3), 477-482.
614. IACOBELLIS (M.), MUNTWYLER (E.), GRIFFIN (G.E.). — *Amer. J. Physiol.* : 1955, 183 (3), 395-400.
615. IACOBELLIS (M.), MUNTWYLER (E.), GRIFFIN (G.E.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y.* : 1957, 96 (3), 638-640.
616. IIDA (K.). — *Ann. Rep. Res. Inst. Environ. Med.* : 1963, 11, 25-29.
617. IKEDA (M.), TSUJI (H.), NAKAMURA (S.), ICHYAMA (A.), NISHIZUKA (Y.), HAYAISHI (O.). — *J. Biol. Chem.* : 1965, 240, 1395-1400.
618. INNERFIELD (I.), GIMBLE (F.S.), BLINCOE (E.). — *Life Sci.* : 1964, 3, 267-275.
619. INTROZZI (A.S.), DESGENS (C.), RAFFAELE (T.). — *Medicina (Buenos Aires)* : 1951, 11 (4), 243-250.
620. IONESCU (M.). — *Stud. Cercet. Fiziol.* : 1964, 9, 481-485.
621. ISIDOR (P.). — *Ann. Endocr. Paris* : 1954, 15 (2), 116-123.
622. IVANOVA (L.N.). — *Bull. Exp. Biol. Med.* : 1958, 45, 285-289.
623. IVEMARK. — *Acta Path. Microbiol. Scand.* : 1959, 45, 16.
624. JACKSON (J.E.), JACKSON (E.M.), FREEMAN (S.). — *Biochim. Biophys. Acta* : 1965, 105, 483-495.
625. JACOBASCH (G.), WAGENKNECHT (C.). — *Acta Biol. Med. German.* : 1963, 11, 174-181.
626. JACOBS (H.), HELDT (H.W.). — *Bull. Soc. Chim. Biol.* : 1964, 46, 188-189.
627. JAMDIAR (S.C.), MOOKERJEE (S.). — *Indian J. Exp. Biol.* : 1963, 1 (4), 198-200.
628. JENSEN (K.). — *Acta Path. Microbiol. Scand.* : 1965, 63, 385-390.
629. JOANNY (P.), CORRIOL (J.), HILLMAN (H.). — *J. Physiol.* : 1965, 57, 256-257.
630. JOHNSON (E.M.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* : 1965, 118, 9-11.
631. JOHNSON (M.K.). — *Biochem. J.* : 1966, 98, 44-56.
632. JOLLES (P.). — *Cong. Intern. Bioch. Brussels* : 1955, 8.
633. JOLLES (P.), FROMAGEOT (C.). — *Biochim. Biophys. Acta.* : 1956, 19, 91-96.
634. JONEK (J.). — *Zbl. Arbeits Med.* : 1954, 14, 295-310.

635. JONEK (J.), WACLAWCZYK (H.), KOSMIDER (S.), CICHON (A.). — *Zbl. Arbeits Med.* : 1964, 14, 205-210.
636. JONES (V.D.), LOCKETT (G.), LANDON (E.J.). — *J. Pharm. Exp. Ther.* : 1965, 147 (1), 23-31.
637. KAHLSON (G.), LINDELL (S.E.), WESTLING (H.). — *Acta Physiol. Scand.* : 1953, 30 (109), 192-201.
638. KALCKAR (H.M.). — *J. Biol. Chem.* : 1947, 167, 461.
639. KAMEMOTO (F.I.), KEISTER (S.M.), SPALDING (A.E.). — *Comp. Biochem. Physiol.* : 1962, 7, 81-87.
640. KAMPSCHMIDT (R.F.), ADAMS (M.E.), MCCOY (T.A.). *Cancer Research.* : 1959, 19, 236-239.
641. KAR (A.B.), ROY (S.K.), HARKUN (J.N.). — *Acta Histochem.* : 1955, 1 (5), 175-179.
642. KARL (I.E.). — *Lab. Invest.* : 1964, 13, 1600-1611.
643. KARNOVSKY (M.J.). — *Exp. Molec. Path.* : 1963, 2, 347-366.
644. KARNOVSKY (M.J.), HIMMELHOCH (S.R.). — *Amer. J. Physiol.* : 1961, 201, 781-785.
645. KARNOVSKY (M.J.), HIMMELHOCH (S.R.). — *Amer. J. Physiol.* : 1961, 201, 786-790.
646. KASHCHEVSKAYA (L.A.). — *Vses. Konf. Ps. Peresadte Tkaneti Organov Erevan Sb.* : 1963, 123, 3.
647. KASTRIKIN (N.K.). — *Dolk. Akad. Nauk. SSSR.* : 1965, 160, 940-943.
648. KATO (M.), KUSUNOSE (K.M.), MATSUNAGA (K.), YAMAMURA (Y.). — *Am. Rev. Resp. Diseases* : 1959, 80, 240.
649. KATZ (S.), KAPLUN (B.). — *Acta Physiol. Lat. Amer.* : 1964, 14, 196-201.
650. KATZ (S.), SELLERS (A.L.), BONORRIS (G.). — *J. Lab. Clin. Med.* : 1964, 64 (5), 709-716.
651. KAWABE (K.), SOKABE (H.). — *Japan Heart J.* : 1965, 6 (1), 51-58.
652. KAY (H.D.). — *Biochem. J.* : 1926, 20, 791.
653. KAZIMIERCZAK (J.). — *Acta Anat.* : 1963, 55, 352-369.
654. KAZUHARU HORIKI. — *Naika Hôkau* : 1957, 4, 1044-1047 et 1073-1076.
655. KEAN (E.L.), ADAMS (P.H.), DAVIES (H.C.), WINTERS (R.W.), DAVIES (R.E.). — *Biochim. Biophys. Acta* : 1962, 64, 503-507.
656. KELLER (D.M.), LOTSPRECH (W.D.). — *J. Biol. Chem.* : 1959, 234 (2), 884-888.
657. KELLER (D.M.), LOTSPRECH (W.D.). — *J. Biol. Chem.* : 1959, 234 (4), 987-990.
658. KELLERMAN (G.M.). — *Biochem. Biophys. Acta* : 1959, 33 (1), 101-105.
659. KEMP (E.). — *Path. Microbiol. Scand.* : 1959, 45, 7-11.
660. KEMP (E.), RUBIN (I.). — *Acta Chem. Scand.* : 1964, 18 (10), 2408.
661. KESSELRING (K.). — *Z. Physiol. Chem.* : 1964, 337, 79-92.
662. KESSELRING (K.), SIEBERT (G.). — *Bull. Soc. Chim. Biol.* : 1964, 46, 190.
663. KESTON (A.S.). — *Science* : 1954, 120, 355.
664. KIESSLING (K.H.). — *Acta Chem. Scand.* : 1960, 14 (7), 1669-1670.
665. KIM (S.), BENOITON (L.), PAIK (W.K.). — *J. Biol. Chem.* : 1964, 239 (11), 3790-3796.
666. KING (E.). — *J. Biochem.* : 1934, 28, 476.
667. KINSOLVING (C.R.), POST (R.L.), BEAVER (D.L.). — *J. Cell. Comp. Physiol.* : 1963, 62, 85-93.
668. KISSANE (J.M.). — *J. Histochem. Cytochem.* : 1961, 9, 578-584.
669. KISSANE (J.M.). — *Lab. Invest.* : 1964, 13 (6), 539-546.
670. KISSANE (J.M.). — *Lab. Invest.* : 1964, 13 (6), 547-551.
671. KLAUS (D.). — *Zschr. Ges. Inn. Med.* : 1954, 9 (8), 411-412.
672. KLAUS (D.). — *Med. Welt.* : 1964, 50, 2671-2676.
673. KLINGENBERG (M.), PETTE (D.). — *Biochem. Biophys. Res. Communic.* : 1962, 7, 430-432.

674. KLINGMAN (G.I.). — *J. Pharm. Exp. Ther.* : 1965, 148 (1), 14-20.
675. KLINGMAN (J.D.), HANDLER (P.). — *J. Biol. Chem.* : 1958, 232 (1), 369-380.
676. KNAPPE (J.). — *Biochem. Z.* : 1963, 338, 599-613.
677. KOCHAKIAN (C.D.), ELSAS (F.), HARRISON (D.G.). — *Acta Endocrinol.* : 1964, 46 (2), 179-184.
678. KOCHAKIAN (C.D.), ENDAHL (B.A.). — *Amer. J. Physiol.* : 1956, 186 (3), 460-462.
679. KODAMA (Y.). — *Kumamoto Daigaku Taikitsutsu Igaku Kentyusko Hokoku* : 1961, 11, 373-380 ; 381-385 ; 386-397 ; 398-406.
680. KOELLE (B.B.). — *J. Pharmacol. exp. Ther.* : 1951, 103, 153.
681. KOERNER (D.R.), HELLMAN (L.). — *Endocrinology.* : 1964, 75 (4), 592-607.
682. KOMASHKO (M.M.). — *Tr. Alma. Atinsk. Med. Inst.* : 1963, 20, 353-355.
683. KONOPACKA (B.). — *Folia Biol. Warsaw* : 1963, 11 (1), 1930.
684. KORK (R.M.), MATTENHEIMER (H.), BONTING (S.L.), POLLAK (V.E.), MUEHRCKE (R.C.) in *Ciba Found. Symp. Renal Biopsy Clin. Pathol. Significance, J. et A. Churchill, London* : 1961, 1, 309-329.
685. KORNBERG (A.), HORECKER (B.L.). — *Methods in Enzymology, Acad. Press. N.Y.* : 1955, 1, 323.
686. KOSTIUKOVSKAIA (O.M.), ROZENFELD (E.L.). — *Biokhimiia* : 1962, 27, 912-915.
687. KOVACS (E.). — *Canad. J. Biochem. Physiol.* : 1956, 34 (3), 600-618 et 619.
688. KREBS (H.A.), EGGLESTON (L.V.). — *Biochem. J.* : 1965 3c-4c.
689. KREBS (H.A.), SPEAKE (R.N.), HEMS (R.). — *Biochem J.* : 1965, 94, 712-720.
690. KRETCHMAR (A.L.), COMAS (F.V.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* : 1964, 116, 275-277.
691. KRETCHMER (N.), DICKERMAN (H.W.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y.* : 1953, 82 (2), 241-243.
692. KRETCHMER (N.), DICKERMAN (H.W.). — *J. Exp. Med.* : 1954, 99 (6), 629-635.
693. KRICHVSKAYA (E.I.), KAPITONOVA (G.V.). — *Inst. Biol. Fiz. tr. Soveshch. Moscou* : 1961, 1960, 48-56.
694. KRUSKEMPER (N.L.). — *Acta Endocr. Kbh.* : 1955, 19 (1), 21-29.
695. KULKA (R.G.), DUKSIN (D.). — *Biochim. Biophys. Acta* : 1964, 91 (3), 506-514.
696. KUN (E.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y.* : 1951, 78, 195-197.
697. KURIATI (K.), BABA (N.). — *C.R. Soc. Biol.* : 1960, 153, 1638-1640.
698. KURNICK (N.B.), KERNEN (R.L.). — *J. Geront.* : 1962, 17, 245-253.
699. KUWAKI (T.). — *J. Biochem. Tokio* : 1965, 57, 125-130.
700. LABADIE (P.). — *Rev. Praticien* : 1963, 13, 3765-3769.
701. LABADIE (P.). — *Rev. Praticien* : 1965, 15 (15), 2072-2081.
702. LABECKA (S.). — *Folia Biol.* : 1963, 11 (1), 145-155.
703. LABORANTI (F.). — *Riv. Pat. Clin.* : 1964, 19, 912-917.
704. LAMPERI (S.), CAMBIAGGI (G.). — *Arch. Maragliano Pat. Clin.* : 1955, 10 (1), 1-9.
705. LANDON (E.J.), CARTER (C.E.). — *J. Biol. Chem.* : 1960, 235, 819-824.
706. LANDON (E.J.), NORRIS (J.L.). — *Biochim. Biophys. Acta* : 1963, 71, 266-283.
707. LANG (K.), HARTMANN (K.U.). — *Experientia, Basel* : 1958, 14 (4), 130-131.
708. LANG (E.), VARGA (I.). — *Kiserletes Orsostud. Budapest* : 1959, 11 (1), 67-69.
709. LANG (K.), WEYLAND (H.). — *Biochem. Z.* : 1955, 327, 109.
710. LANGEMANN (H.). — *Helv. Physiol. Pharmacol. Acta* : 1944, 2, 367.
711. LAQUERIERE (R.), LAUMONIER (R.). — *C.R. Soc. Biol. Paris* : 1963, 157, 1751-1756.
712. LATNER (A.L.). — *V° Symposium Ouest Européen Soc. Franc. Biol. Clin.* : 1965.
713. LAUMIN (A.M.), RIGAL (M.Th.), BASTIDE (P.), DASTUGUE (G.). — *C. R. Soc. Biol.* : 1966, 160, 1889-1892.

714. LAUMONIER (R.), LAQUERRIERE (R.), GREZE (A.). — *C. R. Soc. Biol.* : 1966, 150 (6), 1.123-1.124.
715. LEDER (I.G.). — *J. Biol. Chem.* : 1957, 225 (1), 125-136.
716. LEE (S.S.). — *Korean Med.* : 1963, 8 (12), 87-103.
717. LEE (I.Y.), COE (E.L.), FREEMAN (S.). — *Arch. Biochem. Biophys.* : 1965, 110, 23-31.
718. LEE (K.D.), MATTENHEIMER (H.). — *Enzymol. Biol. Clin.* : 1964, 4 (4), 199-216.
719. LEHNINGER (A.L.). — *J. Biol. Chem.* : 1946, 165, 131.
720. LEIBACH (F.H.). — *Dissert. Abstract* : 1965, 25 (9), 4.943.
721. LEVER (A.F.), PEART (W.S.). — *J. Physiol. London* : 1962, 160, 548-563.
722. LEVEY (S.), KOENIG (S.), PERSKY (L.). — *J. Urol.* : 1961, 85, 239-242.
723. LEVEY (S.), PERSKY (L.), CZARNECKI (N.). — *Arch. Surg.* : 1963, 86, 209-213.
724. LEVINE (R.), HALL (T.C.), HARRIS (C.A.). — *Cancer* : 1963, 16, 269.
725. LEVY (J.). — *Actualités Pharmacol.* : 1961, 14^e Série, 125.
726. LEVY (G.A.), MARSH (C.A.). — in BOYER (P.), LARDY (H.), MYRBACK (K.) : *The Enzymes* 1960, 4, 397. Acad. Press. N.Y.
727. LEVY (R.S.), MAZIA (D.). — *Arch. Biochem.* : 1953, 44 (2), 280-283.
728. LI (L.K.). — *Arch. Biochem. Biophys.* : 1965, 110, 156-162.
729. LI (L.K.), CHASE (A.M.), LAPEDES (S.L.). — *J. Cell. Comp. Physiol.* : 1964, 64, 283-291.
730. LIEBERMAN (L.). — *Biochim. Biophys. Acta* : 1964, 81, 612-613.
731. LINARI (F.), PICCOLI (G.), EMANUELLI (G.), COSCIA (G.C.). — *Med. Lavoro* : 1962, 53, 805-810.
732. LINDBERG (P.), ORSTADIUS (K.), TANHUANRAA (E.). — *Acta Vet. Scand.* : 1962, 3, 235-244.
733. LINKE (A.). — *Verh. Deutsch. Ges. Inn. Med.* : 1964, 70, 583-586 et 645-650.
734. LITWACK (G.). — *J. Biol. Chem.* : 1958, 231, 175-181.
735. LITWACK (G.). — *Proc. Soc. Exp. Biol.* : 1958, 98, 408-412.
736. LITWACK (G.), CHAKRABARTI (S. G.), WOJCIECHOWSKI (V.). — *Arch. Biochem. Biophys.* : 1959, 83, 566-567.
737. LLINAS (M.), PONZ (F.). — *Rev. Espan. Fisiol.* : 1963, 19 (1), 21-24.
738. LOHMAN (K.). — *Biochem. Z.* : 1933, 262, 137-151.
739. LOHR (H.). — *Zschr. Kinderh.* : 1957, 79 (4), 413-417.
740. LOJDA (Z.), VECEREK (B.), PELICHOVA (H.). — *Histochemie* : 1961, 3, 423-454.
741. LONDON (M.), HUDSON (B.). — *Biochim. Biophys. Acta* : 1956, 21, 290.
742. LONGHI (F.). — *Arch. Sci. Med. Tor.* : 1962, 113, 319-333.
743. LONGLEY (J.B.). — *Science* : 1955, 122, 594.
744. LONGLEY (J.B.), BAHN (R.C.). — *J. Histochem. Cytochem.* : 1955, 3 (4), 274-276.
745. LONGLEY (J.B.), FISCHER (E.R.). — *Anat. Res.* : 1954, 120 (1), 1-2 et 120-121.
746. LONGLEY (J.B.), FISCHER (E.R.). — *Quart. J. Micro. Sc. Third Series* : 1956.
747. LORA-TAMAYO (M.), ALVAREZ (E.F.). — *Nature* : 1954, 173, 548-549.
748. LOVENBERG (W), BARCHAS (J.), WEISSBACK (H.), UDENFRIEND (S.). — *Arch. Biochem.* : 1963, 103, 9-14.
749. LOWE (R.D.). — *Lancet* : 1964, 2, 183-185.
750. LUBASZYK (A.). — *Folia Biol.* : 1963, 11 (1), 97.
751. LUCKE (B.), BERWICK (M.). — *J. Exp. Med.* : 1954, 100 (2), 125-133.
752. LUKEVIC (G.C.), MYREN (J.), SACHS (G.), HIRSCHOWITZ (B.I.). — *Nature* : 1964, 202, 608-609.
753. LUKOMSKAYA (I.S.). — *Dokl. Akad. Nauk. S.S.S.R.* : 1964, 157 (3), 716-719.
754. LUKOMSKAYA (I.S.), ROZENFELD (E.L.). — *Biokhimiya* : 1953, 23, 261 et 879.
755. LUNSETH (J.H.). — *A.M.A. Arch. Path.* : 1960, 70, 581-591.

756. MAACK (T.), BRENTANI (R.), RABINOVITCH (M.). — *Nature* : 1960, 186, 153.
757. McALPINE (J.C.). — *J. Histochem. Cytochem.* : 1965, 13, 296.
758. McCANN (W.P.). — *Amer. J. Physiol.* : 1956, 185, 372.
759. McCANN (W.P.), JUDE (J.R.). — *Bull. Johns Hopkins Hosp.* : 1953, 103, 77.
760. McCANN (W.P.), GULATI (O.D.), STANTON (H.C.). — *Bull. Johns Hopkins Hosp.* : 1961, 108, 36.
761. McFARLAND (L.Z.), SANUI (H.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* : 1963, 113, 105-107.
762. McGILVERY (R.W.), COHEN (P.P.). — *J. Biol. Chem.* : 1950, 183, 179.
763. McKANESS (G.B.). — *Brit. J. Exp. Path.* : 1959, 40, 382-390.
764. McKELVEY (R.W.), BOURNE (G.H.). — *Ann. Histochem.* : 1963, 8, 339-348.
765. McLEOD (R.A.), JONAS (R.E.E.), ROBERTS (E.). — *Canad. J. Biochem. Physiol.* 1963, 41, 1971-1981.
766. McMANUS (J.F.A.), LUPTON (C.H.J.). — *Labor Invest.* : 1953, 2 (1), 76-83.
767. McNEILL (J.J.), RIEDEL (B.E.). — *Canad. J. Physiol. Pharmacol.* : 1964, 42 (1), 33-39.
768. MADISON (L.), SELDIN (D.W.). — *J. Clin. Invest.* : 1953, 37 (11), 1615-1627.
769. MAEBASHI (M.), AIDA (M.), YOSHINAGA (K.), ABE (K.), MIWA (I.), WATANABE (N.). — *Tokoku J. Exp. Med.* : 1964, 84 (1), 55-61.
770. MAGGIO (E.). — *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* : 1951, 27, 789-790.
771. MAGGIO (E.), GENAZZANI (E.). — *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* : 1952, 28, 1281-1283.
772. MAGRASSI (B.). — *Arch. Sc. Med. Tor.* : 1954, 97 (2), 159-164.
773. MAIN (R.K.). — *Int. J. Radiat. Biol.* : 1963, 7, 45-51.
774. MAIN (R.K.), COLE (L.J.), WALWICK (E.R.). — *Nature* : 1962, 193, 995-996.
775. MAINTERI (L.). — *Riv. Pat. Clin.* : 1964, 19, 40-45.
776. MAJEWSKI (C.). — *Oncologia* : 1965, 19 (1), 33-42.
777. MAJEWSKI (C.). — *Oncologia* : 1965, 19 (2), 132-141.
778. MAKAREWICZ (W.). — *Acta Biochim. Pol.* : 1963, 10, 363-369.
779. MAKAREWICZ (W.), ZYDOWO (M.). — *Comp. Biochem. Physiol.* : 1962, 6, 269-275.
780. MALASHENKO (Yu R.). — *Mikrobiol. Zh. Akad. Nauk R S R.* : 1963, 25 (4), 40-45.
781. MALATY (H.A.), BOURNE (G.H.). — *Acta Anatomica* : 1954, 21, 249-253.
782. MALT (R.A.), STODDARD (S.K.). — *Biochem. Biophys. Acta* : 1966, 119, 207-210.
783. MANDEL (P.). — *Exp. Ann. Biochim. Med.* : 1965, 26, 299.
784. MANETTI (E.). — *Riv. Anat. Pat.* : 1956, 11 (3), 327-344.
785. MANGIONE (P.). — *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* : 1957, 33 (5), 541-542.
786. MANNING (J.P.). — *Acta Anat. Basel* : 1964, 51, 1-43.
787. MANSO (C.), WROBLEWSKI (F.). — *J. Clin. Invest.* : 1953, 37, 214-218.
788. MANZINI (A.), ZOBOLI (P.). — *Arch. Ital. Sc. Farm.* : 1953, 3 (4), 378-381.
789. MANZINI (A.), ZOBOLI (P.). — *Arch. Intern. Pharm. Dyn. Gard.* : 1953, 94 (1), 75-80.
790. MARIEB (N.J.), MULROW (P.J.). — *Endocrinology* : 1965, 76 (4), 657-664.
791. MARNAY (A.), NACHMANSOHN (D.). — *J. Physiol.* : 1937, 89, 359.
792. MARQUIS (N.R.), FRITZ (I.B.). — *J. Biol. Chem.* : 1965, 240 (5), 2193-2196.
793. MARRO (F.), ROSSI (S.). — *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* : 1956, 32 (9), 984-986.
794. MARSILI (G.), D'ALESSANDRO (A.). — *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* : 1955, 31 (7-8), 906-907.
795. MARTIN (Ph.). — *Thèse Doct. Univ. Pharm. Clermont* : 1965.
796. MARTIN (S.P.), COOPER (C.D.), CHAUDHURI (S.N.), GREEN (R.). — *J. Exp. Med.* : 1955, 101 (6), 639-646.

797. MARX (G.L.), CARTER (M.K.). — *Amer. J. Physiol.* : 1963, 204, 124-128.
798. MASAMUNE (H.). — *J. Biochem. Japan* : 1934, 19, 353.
799. MASON (M.). — *J. Biol. Chem.* : 1954, 211 (2), 839-841.
800. MATHESON (A.T.), BJERRE (S.), HANES (C.S.). — *Canad. J. Biochem. Physiol.* : 1963, 41, 1741-1770.
801. MATHIES (J.C.). — *J. Biol. Chem.* : 1958, 233 (5), 1121-1127.
802. MATRAY (F.). — *Rev. Fr. Et. Clin. Biol.* : 1963, 8 (7), 708-716.
803. MATSUURA (H.). — *Okayama Igakkai Zasshi* : 1963, 75 (7-8-9), 591-616.
804. MATTENHEIMER (H.), De BRUIN (H.). — *Ann. Biochem.* : 1962, 4, 222-230.
805. MATTENHEIMER (H.), De BRUIN (H.). — *Enzym. Biol. Clin.* : 1964, 4, 65-83.
806. MATTENHEIMER (H.), POLLAK (V.E.), De BRUIN (H.). — *Enzymol. Biol. Clin.* : 1964, 4, 107-120.
807. MATTENHEIMER (H.), POLLAK (V.E.), MUEHRCKE (R.C.), KARK (R.M.). — *J. Lab. Clin. Med.* : 1961, 58, 941.
808. MAUNSBACH (A.B.). — *Nature* : 1964, 202, 1131-1132.
809. MAZUMDER (R.), SANADI (D.R.), RODWELL (V.W.). — *J. Biol. Chem.* : 1960, 235, 2546-2550.
810. MAZUR (A.). — *J. Biol. Chem.* : 1946, 164, 271.
811. MAZUR (R.M.), SCHLATTER (J.M.). — *J. Org. Chem.* : 1964, 29 (11), 3212-3216.
812. MAZZONE (H.M.), WILLIAMS (J.N.). — *Proc. Soc. Biol. Exp. N.Y.* : 1957, 94 (1), 183-185.
813. MELH (E.), JATZKEWITZ (H.). — *Z. Physiol. Chem.* : 1964, 339, 260-276.
814. MEJBAUM (W.). — *Z. Physiol. Chem.* : 1959, 258, 117.
815. MEJBAUM (W.). — in CHARGAFF (E.) et DAVIDSON (J.N.) : *The Nucleic Acids Acad. Press. N.Y.*, 1955, 1, 301.
816. MELANI (F.), RAMPONI (M.), DANTI (M.), GUERRITORE (A.), BACCARI (V.). — *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* : 1962, 38 (24), 1761-1763.
817. MELANI (F.), RAMPONI (G.), GUERRITORE (A.), BACCARI (V.). — *Nature* : 1964, 201, 710-711.
818. MENDICINO (J.), VASARHELY (F.). — *J. Biol. Chem.* : 1963, 238, 3528-3534.
819. MENTEN (M.L.), JUNGE (J.), GREEN (M.). — *Proc. Soc. Exp. Biol.* : 1944, 57, 826-886.
820. MENZINGER (G.), PINCHERA (A.), BELLABARBA (D.), GREGO (V.), TONELLI (S.). — *Rass. Fisiopat. Clin. Tor.* : 1962, 34, 296-301.
821. METCOFF (J.), KAISER (E.), SPARGO (B.). — *J. Lab. Clin. Med.* : 1963, 62, 996.
822. MEYER (Ph.), LAGRUE (G.). — *Path. Biol.* : 1963, 11, 912-916.
823. MEYER (Ph.), LORAIN (M.F.), MILIN (J.Y.), METHOT (A.L.), LAGRUE (G.), MILLIEZ (P.). — *Rev. Franc. Etudes Chim. Biol.* : 1964, 9 (8), 862-865.
824. MEYER (Ph.), MENARD (J.), ALEXANDRE (J.M.), DEVAUX (C.), DRUET (Ph.), MILLIEZ (P.). — *Presse Med.* : 1966, 74 (30), 1585.
825. MICHEL (R.), TRUCHOT (R.), ROSNER (B.). — *C.R. Soc. Biol.* : 1966, 160, 1163-1166.
826. MICK (G.M.A.), SCHLUETER (R.J.). — *B.G.A.* : 1958, 27, 168.
827. MIELER (W.), ZOELLNER (H.). — *Acta Histochem.* : 1959, 8, 325-339.
828. MIETTINEN (T.A.), LESKINEN (E.). — *Ann. Med. Exp. Fenn.* : 1962, 40, 427-432.
829. MIETTINEN (T.A.), LESKINEN (E.). — *Biochem. Pharmacol.* : 1963, 12, 565-575.
830. MIGONE (L.). — *Minerva Med.* : 1963, 54 (100), 3861-3865.
831. MIGONE (L.), AMBROSI (S.), AZZOLINI (G.), BORGETTI (A.), MAIORCA (R.), SCARPIONI (L.). — *Terapia* : 1957, 42, 131-138.
832. MIGONE (L.), AMBROSOLI (E.), BUSSINELLO (E.). — *Giorn. Clin. Med.* : 1955, 36 (12), 1727-1740.
833. MIGONE (L.), BORGUETTI (A.), MISSALE (G.), SCARPIONI (L.). — *Arch. del Ricambio* : 1963, 27 (4).
834. MILICIC (Von) (M.). — *Acta Anat.* : 1962, 50, 312-325.
835. MILLER (F.), PALADE (G.E.). — *J. Cell. Biol.* : 1964, 23 (3), 519-552.

836. MILLO (G.). — *Osped Maggiore* : 1964, 59, 801-808.
837. MIRSKY (I.A.). — *Rec. Prog. Horm. Res.* : 1957, 13, 429.
838. MKHITARIAN (V.G.), ASTVATSATRYAN (S.A.). — *Izvest. Akad. Nank. Armyan. S.S.R. Biol. Nenki.* : 1959, 12 (5), 13-20.
839. MOLBERT (E.), DUSPIVA (F.), DEIMLING (O.). — *Histochimie* : 1960, 2, 5-22.
840. MONDOVI (B.), ROTILIO (G.), COSTA (M.T.). — *Symp. Ser.* : 1962, 30, 415-428.
841. MONDOVI (B.), ROTILIO (G.), FINAZZI (A.), SCIOSCIA-SANTORO (A.). — *Biochem. J.* : 1964, 91, 408.
842. MONDOVI (B.), SCIOSCIA-SANTORO (A.), ROTILIO (G.), FINAZZI (A.). — *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* : 1963, 39, 1966-1969.
843. MORASSUTTI (M.P.), SESIA (G.), AVETA (G.). — *Minerva Urol.* : 1960, 11, 151-155.
844. MORICONI (A.). — *Atti. Soc. Ital. Sci. Vet.* : 1963, 16, 225-228.
845. MORINO (Y.). — *J. Biol. Chem.* : 1964, 239, 943-944.
846. MORITANI (M.), TUNG (T.C.), FUGI (S.), MITO (H.), IZUMIYA (N.), KENNOCHI (K.), HIRIHATA (C.). — *J. Biol. Chem.* 1964, 209 (2), 485-492.
847. MORROW (A.G.), GREENSPAN (E.M.), CARROLL (D.M.). — *J. Nat. Cancer Inst.* : 1949, 10, 657.
848. MORROW (A.G.), GREENSPAN (E.M.), CARROLL (D.M.). — *J. Nat. Cancer Inst.* 1950, 10, 1199.
849. MOSKALEWSKI (S.), CIESLA (Z.). — *Folia Biol.* : 1962, 10 (3-4), 295-305.
850. MOUNTER (L.A.). — *J. Biol. Chem.* : 1955, 215, 705-712.
851. MOUNTER (L.A.). — *J. Biol. Chem.* : 1956, 219 (2), 685-690.
852. MOUNTER (L.A.), DIEN (L.T.), BELL (F.E.). — *J. Biol. Chem.* : 1958, 233 (4), 903-906.
853. MUIRHEAD (E.E.), KOSINSKI (M.). — *Circulat. Res.* : 1962, 11 (4), 674-680.
854. MUKHERJI (M.), DEB (C.). — *Acta Anat. Basel* : 1963, 53, 360-368.
855. MUNTWYLER (E.), IACOBELLIS (M.), GRIFFIN (G.E.). — *Amer. J. Physiol.* : 1956, 184 (1), 83-90.
856. MUSTAKALLIO (K.K.), PITKANEN (E.), NIKKILA (A.E.). — *Ann. Med. Exp. Fenn.* 1960, 38, 186-203.
857. MUSTAKALLIO (K.K.), RAEKALLIO (E.), RAEKALLIO (J.). — *Ann. Med. Exp. Biol. Fenn.* 1960, 38, 21-25.
858. MUSTAKALLIO (K.K.), RAEKALLIO (J.), RAEKALLIO (E.). — *Ann. Med. Exp. Biol. Fenn.* : 1960, 38, 247-251.
859. MUSTAKALLIO (K.K.), SAIKKONEN (J.I.), MUSTAKALLIO (M.). — *Acta Med. Scand.* 1956, 154 (312), 221-225.
860. MUSTAKALLIO (K.K.), TELKKA (A.). — *Science* : 1953, 118, 320-321.
861. MUSTAKALLIO (K.K.), TELKKA (A.). — *Ann. Med. Exp. Biol. Fenn.* : 1955, 33, 1-16.
862. NACHLAS (M.N.), CRAWFORD (D.T.), SELIGMAN (A.M.). — *J. Histochem. Cytochem.* : 1957, 2, 264-278.
863. NACHLAS (M.N.), SELIGMAN (A.M.). — *Anatomical Record* : 1949, 105, 677-695.
864. NACHLAS (M.N.), SELIGMAN (A.M.). — *J. Biol. Chem.* : 1949, 181, 343.
865. NAGANO (M.). — *Klin. Wochschr.* : 1963, 41, 1203-1207.
866. NAGANO (T.). — *Okajima. Folia. Anat. Japon.* : 1965, 40 (4-6), 647-661.
867. NAGANO (M.), HEIDLAND (A.), KLUTSCH (K.), HOCHREIN (H.). — *Klin. Woch.* : 1963, 41, 605-606.
868. NAGANO (M.), SCHAEFER (H.E.). — *Nephrotisch. Syndam. Symp.* : 1962, 2, 185-189.
869. NAKAMOTO (K.). — *Acta Sch. Med. Univ. Kioto.* : 1962, 38, 1-28.
870. NAKANO (M.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* : 1964, 115, 16-18.
871. NAKANO (M.), DANOWSKI (T.S.). — *Biochim. Biophys. Acta.* : 1964, 85, 18-28.
872. NAKANO (M.), DANOWSKI (T.S.). — *J. Biol. Chem.* : 1956, 241 (9), 2075-2083.

873. NAKANO (M.), TSUCHIYA (S.), SHIMIZU (S.), YAMAZOE (S.), DANOWSKI (T.S.). — *Endocrinology* : 1963, 73, 237-243.
874. NAKATA (Y.), NADA (F.), UCHIYAMA (S.), SAKAMOTO (Y.). — *J. Biochem* (Tokyo) : 1963, 53, 505-507.
875. NANIKAWA (R.), JANSSEN (W.). — *Deut. Z. Ges. Gerichtl. Med.* : 1965, 56-2, 44-56.
876. NANTE (L.). — *Tumori* : 1961, 47, 221-227.
877. NASH (T.P.), BENEDICT (S.R.). — *J. Biol. Chem.* : 1921, 48, 463-488.
878. NATAF (B.). — *C.R. Soc. Biol.* : 1953, 147, 21-22.
879. NATAF (B.), SFEZ (M.). — *C.R. Soc. Biol.* : 1955, 149 (1-2), 81-84.
880. NATAF (B.), SFEZ (M.). — *C.R. Soc. Biol.* : 1955, 149 (5-6), 523-525.
881. NATOCHIN (Yu.V.). — *Tsitologiya (Rus)* : 1962, 4, 457-60.
882. NATOCHIN (Yu.V.). — *Fed. Proc. (Trans. Suppl.)* : 1963, 22, 1078-1080.
883. NATOCHIN (Yu.V.), KRESTINSKAYA (T.V.). — *Fiziol. Zh. SSSR. Sechenov.* : 1961, 47, 388-392.
884. NEGREA (F.), PAUSESCU (E.), CARNARU S. — *Studii. Cercetari. Fiziol.* : 1965, 10 (3), 263-271.
885. NELSON (M.). — *Comp. Biochem. Physiol.* : 1964, 12, 37-46.
886. NEWBURGH (R.W.), CHELDELIN (V.H.). — *J. Biol. Chem.* : 1956, 218-1, 89-96.
887. NICOLINI (E.), FALCHI (F.). — *Arch. Med. Intern.* : 1962, 14, 133-140.
888. NICOLINI (E.), PETRONIO (L.). — *Arch. Sci. Med. (Tur)* : 1961, 112, 7-12.
889. NICOT (C.L.), BRICAS (E.). — *Réunion de la Soc. Belge de Biochimie et de la Soc. de Chim. Biol. de Paris* : 1963.
890. NIELSON (R.R.), KLITGAARD (H.M.). — *Amer. J. Physiol.* : 1961, 201, 37-40.
891. NIKITIN (V.M.), MARTYNNENKO (A.A.). — *Ukr. Biokhim. Zh.* : 1963, 35, 66-68.
892. NISHIMURA. — *Lab. Invest.* : 1964, 13, 69-76.
893. NIWA (M.), YAMADEYA (Y.), KUWAJIMA (Y.). — *J. Infect. Dis.* : 1963, 112, 107-112.
894. NOHARA (H.), KAPLAN (A.S.). — *Biochem. Biophys. Res.* : 1963, 12, 189-193.
895. NORDLIE (R.C.), SOODSMA (J.F.). — *J. Biol. Chem.* : 1966, 241, 1719-1724.
896. NOSE (O.). — *Vitamin.* : 1960, 21 (2), 237-241.
897. NOVIKOFFA (B.), HOLT (S.J.). — *J. Biophys. Cytol.* : 1957, 3 (1), 127-136.
898. O'BRIEN (M.), CHASE (W.H.). — *Nature*, 1964, 202 (4929), 304-305.
899. OCKERMAN (P.A.). — *Clinica. Chimica. Acta.* : 1964, 9, 151-156.
900. ODA (T.), SEKI (S.), SHIBATA (T.), SAKAI (A.), AKAZAKI (H.). — *Okayama. Igakki. Zasshi.* : 1958, 70, 123-135.
901. O'DELL (B.L.), AMOS (W.H.), SAVAGE (J.E.). — *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* : 1965, 118 (1), 102-105.
902. OGASAWARA (N.), GANDER (J.E.), HENDERSON (L.M.). — *J. Biol. Chem.* : 1966, 241-3, 613-619.
903. OGATA (M.). — *Acta. Med. Okayama.* : 1961, 15, 367-374.
904. OGATA (T.), MORI (M.). — *J. Histochem. Cytochem.* : 1964, 12 (3), 171-182.
905. OGAWA (K.), NOWINSKI (W.). — *Texas. Rep. Biol. Med.* : 1959, 17, 591-602.
906. OHELMMEYER (P.). — *Arzneimittelforsch.* : 1959, 9, 653-654.
907. OHKURA (T.). — *Okayama. Folia. Jap.* : 1965, 40, 597-613.
908. OKA (M.). — *Naika. Hōkai.* : 1958, 5, 578-581.
909. OKADA (K.). — *Seikagaku.* : 1964, 36, 397-404.
910. OKAWA (T.), SOMODA (T.), YANO (H.), TAKEUCHI (M.), MIYAGAWA (M.), KINOSHITA (K.), KOTAKE (T.), KUSUNOKI (T.). — *Med. J. Osaka Univ.* : 1963, 14, 189-216.
911. OLEDZKA - SLOTWINSKA (H.). — *Folia Biol.* : 1963, 11 (1), 85-96.
912. OLEDZKA - SLOTWINSKA (H.), SLOTWINSKI (J.). — *Folia Biol.* : 1963, 11 (1), 85-96.

913. OLOWSKA (L.). — *Folia. Biol.* : 1963, 11 (1), 133-143.
914. ONNIS (A.), MEGA (M.). — *Attualita. Ostet. e. Ginecol.* : 1953, 4, 1331-1394.
915. ORLOWSKI (M.), MELSTER (A.). — *J. Biol. Chem.* : 1965, 240 (1), 338-347.
916. CRUNESU (M.). — *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* : 1960, 36, 1683-1686.
917. OSTROWSKI (K.), BARNARD (E.A.), DARZYNKIEWICZ (Z.), RYMASZEWSKA (D.). — *Exp. Cell. Res.* : 1964, 36, 43-52.
918. OSWALD (E.O.), STRITTMATTER (C.F.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* : 1963, 114, 668-673.
919. OTANI (K.). — *Okayama. Igakksi. Zasshi.* : 1953, 70, 413-430.
920. OZAKI (M.), WEISSBACH (H.), OZAKI (A.), WITKOP (B.), UDENFRIEND (S.). — *J. Med. Ph. Chem.* : 1960, 2, 591.
921. OZATO (K.), OKADA (T.S.). — *Nature.* : 1963, 197, 1310-1311.
922. PADYKULA (H.A.), HERMAN (E.). — *J. Histochem. Cytochem.* : 1955, 3, 170-183.
923. PAGLIARO (L.), NOTARBARTOLO (A.). — *Lancet.* : 1962, 1043.
924. PAIK (W.K.), BENOITON (L.). — *Canad. J. Biochem. Physiol.* : 1963, 41, 1643-1654.
925. PAIK (W.K.), BLOCH-FRANKENTHAL (L.), BIRNBAUM (S.M.), WINITZ (M.), GREEN-STEIN (J.P.). — *Arch. Biochem. N.Y.* : 1957, 69, 56-66.
926. PAIK (W.K.), KIM (S.). — *Biochim. Biophys. Acta.* : 1965, 96, 66-74.
927. PAIK (W.K.), KIM (S.). — *Nature* : 1966, 210, 735-736.
928. PAKDAMAN (P.), STEIN (A.), LEMPET (N.), BOBA (A.), POWERS (S.R.). — *Ann. Surg.* : 1962, 155 (1), 140-146.
929. PALACZ (O.). — *Folia. Biol.* : 1963, 11 (1), 121-131.
930. PALAZZI (D.). — *Arch. Maragliano Pat. Clin.* : 1952, 7, 821-836.
931. PALMER (R.F.), NECHAY (B.R.). — *J. Pharmacol. Exp. Ther.* : 1964, 146, 92-98.
932. PANAGIOTIS (N.M.), BERLINER (D.L.). — *Nature.* : 1965, 206, 1262-1263.
933. PANATTONI (M.). — *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* : 1952, 28, 1337-1338.
934. PANATTONI (M.). — *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* : 1954, 30, (12), 1428-1430.
935. PANATTONI (M.). — *Arch. Sc. Biol. Bologna.* : 1954, 38, 277-285.
936. PANATTONI (M.). — *Arch. Sc. Biol. Bologna.* : 1956, 40 (5), 535-540.
937. PANVELIWALLA (D.K.), MOSS (D.W.). — *Biochem. J.* : 1966, 99, 501-506.
938. PAPA (S.), LOFRUMENTO (N.E.), QUAGLIARIELLO (E.). — *Biochim. Biophys. Acta.* : 1965, 110, 442-444.
939. PAPA (S.), SACCONI (C.), PALMIERI (F.), FRANCAVILLA (A.), QUAGLIARIELLO (E.). — *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* : 1963, 39, 617-620.
940. PARDELLI (G.), TURCHETTI (G.). — *Fol. End. Pisa.* : 1957, 10 (3), 307-315.
941. PARDELLI (G.), TURCHETTI (G.). — *Fol. End. Pisa.* : 1957, 10 (6), 343-348.
942. PASETTO (N.). — *Sper. Sez. Chim. Biol.* : 1953, 4, 23-26 ; 1954, 5, 18-20.
943. PASINETTI (A.). — *Biol. Latin. Milano.* : 1957, 10 (4), 501-508.
944. PASQUALINO (A.), BOURNE (G.H.). — *Arch. Devecchi. Anat. Pat.* : 1960, 34, 557-584.
945. PASQUALINO (A.), BOURNE (G.H.). — *Acta Anat.* : 1960, 41, 1-15.
946. PASQUALINO (A.), BOURNE (G.H.). — *Acta. Anat.* : 1961, 47, 225-232.
947. PATTERSON (E.V.), HSIAO (S.H.), KEPPEL (A.). — *J. Biol. Chem.* : 1963, 238, 3611-3620.
948. PAUSESCU (E.), BERIONIADE (V.), PLESOIANU (A.). — *Rev. Roumaine. Physiol.* : 1964, 1 (3), 297-309.
949. PAUSESCU (E.), NEGREA (F.), FLORESCU (R.). — *Studii. Cercetari. Fiziol.* : 1965, 10 (2), 157-164.
950. PAZ (R.A.), REES (K.R.), SPECTOR (W.G.). — *Nature.* : 1962, 195, 89-90.
951. PEARSE (A.C.E.), LA HAM (Q.N.), JANISAN (D.T.). — *Folia Histochem. Cytochem. (Cracow.)* : 1963, 1 (2), 409-421.
952. PEARSON (G.). — *Lab. Invest.* : 1963, 12, 1249-1259.
953. PEART (W.S.). — *Pharmacol. Rev.* : 1965, 17 (2), 143-182.

954. PEART (W.S.), LUBASH (G.D.), THATCHER (G.N.), MUJESAN (G.). — *Biochim. Biophys. Acta.* : 1966, 118, 640-643.
955. PEDERSEN (K.J.), DALGAARD (O.Z.). — *Acta, Path. Microbiol. Scand.* : 1960, 50, 228-236.
956. PELLET (M.V.), CIER (J.F.). — *J. Physiol.* : 1965, 57, 672.
957. PELOCCHINO (A.M.). — *Arch. Sci. Med.* : 1955, 99 (5), 274-285.
958. PERRI (G.C.), FAULK (M.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* : 1963, 113, 245-247.
959. PERRI (G.C.), FAULK (M.), MELLORS (J.), STOCK (L.C.). — *Nature.* : 1962, 193, 649-651.
960. PERRI (G.C.), FAULK (M.), MONEY (W.L.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* : 1964, 115, 185-188.
961. PERRI (G.C.), FAULK (M.), SHAPIRO (E.), MONEY (W.L.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* : 1964, 115, 189-192.
962. PERRY (S.V.). — *Methods in Enzymology.* : 1955, 2, 582.
963. PERUZZI (P.). — *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* : 1938, 13, 1182.
964. PETERS (R.A.). — *Biochem. Pharm.* : 1959, 3, 77.
965. PETRAKIS (P.L.), GREENBERG (D.M.). — *Biochim. Biophys. Acta.* : 1965, 99, 78-95.
966. PETRONIO (L.), CARISOLA (G.). — *Biol. Latina.* : 1958, 11, 457-458.
967. PETRONIO (L.), MARINUCCI (M.). — *Riformia. Medica.* : 1958, 72 (49), 1381-1385.
968. PETRONIO (L.), PANNELLA (A.). — *Riv. Pat. Clin.* : 1960, 15, 225-240.
969. PETTENGILL (O.S.), FISHMAN (W.H.). — *Exp. Cell. Res.* : 1962, 28, 248-253.
970. PETTENGILL (O.S.), FISHMAN (W.H.). — *J. Biol. Chem.* : 1962, 237, 24-28.
971. PEYROT (A.). — *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* : 1960, 36, 993-996.
972. PFLEIDERER (G.), CELLIERS (P.G.). — *Biochem. Z.* : 1963, 339, 186-189.
973. PFLEIDERER (G.), CELLIERS (P.G.), STANULOVIC (M.), WACHSMUTH (E.D.), DETERMANN (H.), BRAUNITZER (G.). — *Biochem. Z. (Ger).* : 1964, 340 (5), 552-564.
974. PHILLIPS (M.B.), ANKER (H.S.). — *J. Biol. Chem.* : 1957, 227 (1), 465-471.
975. PIATNITSKAIA (I.N.). — *Biokimiia.* : 1960, 25, 1081-1084.
976. PICO (C.), MARINUCCI (M.). — *Minerva Clin. Torino.* : 1957, 12 (16), 1008-1010.
977. PIETSCHMANN (H.), LACHNIT (V.), REINHARDT (F.). — *Z. Ges. Exp. Med.* : 1962, 136, 108-116.
978. PIGNATARO (L.), LOTTI (G.G.), DI PIETRANTONIO (M.), DI FABIO (D.), PARENTELA (A.). — *Gazz. Intern. Med. Chir.* : 1964, 69 (6), 576-584.
979. PINKSTAFF (C.A.), SANDLER (M.), BOURNE (G.H.). — *J. Geront.* : 1962, 17, 267-271.
980. PIRONTI di CAMPAGNA (G.M.). — *Gazz. Intern. Med. e Chir.* : 1958, 63, 1274-1283.
981. PITTS (R.F.). — *Science.* : 1945, 102, 49, 81-85.
982. PLATTNER (F.), HINTER (H.). — *Arch. Ges. Physiol.* : 1930, 225, 19-23.
983. PLAUT (A.G.), FISHMAN (W.H.). — *J. Cell. Biol.* : 1963, 16, 253-258.
984. POLITO (M.), PALCHETTI (G.). — *Arch. Ital. Urol.* : 1958, 31 (4), 325-338.
985. POLLAK (V.E.), BONTING (S.L.), MUEHRCKE (R.C.), KARK (R.M.). — *J. Lab. Clin. Med.* : 1953, 52, 934-935.
986. POLLAK (V.E.), BONTING (S.L.), MUEHRCKE (R.C.), KARK (R.M.). — *J. Clin. Invest.* : 1960, 39, 1386-1393 ; 1394-1400.
987. POLLAK (V.E.), MATTENHEIMER (H.). — *Arch. Internat. Med. (Chic).* : 1962, 109, 473-484.
988. POLLAK (V.E.), MATTENHEIMER (H.). — *J. Lab. Clin. Med.* : 1965, 66 (4), 564-570.
989. POLLAK (V.E.), MATTENHEIMER (H.), DE BRUIN (H.), WEINMAN (S.). — *J. Clin. Invest.* : 1965, 44, 169-181.
990. POREMBSKA (Z.), HELLER (J.). — *Acta. Biochim. Polonica.* : 1962, 9, 4.
991. PORTE (A.), CUSSAC (Y.), STOBBER (P.), ZAHND (J.P.). — *C.R. Soc. Biol.* : 1963, 157 (11), 2079-2081.

992. PROSKY (L.), BURCH (H.B.), BEJRABLAYA (D.), LOWRY (O.-H.), COMBS (A. M.). — *J. Biol. Chem.* : 1964, 239, 2691-2695.
993. PROTSENKO (V.O.). — *Ukr. Biokhim. Zh.* : 1964, 36, 226-233.
994. PUCHOL (J.R.), CARBALLIDO (A.). — *Med. Exp.* : 1962, 6, 158-164.
995. PULKKINEN (M.O.). — *Ann. Med. Exp. Fenn.* : 1961, 39, 389-393.
996. PURZYCKA (J.). — *Acta. Biochim. Polon.* : 1962, 9, 83-93.
997. PUTZKE (H.P.). — *Acta Histochem. (Jena).* : 1964, 18, 365-370.
998. QUAGLIARIELLO (E.), DENIA (P.), PORCELATTI (G.). — *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* : 1953, 29 (12), 1907-1908.
999. QUASTEL (J.H.), TENNENBAUM (M.), WHEATLEY (A.H.M.). — *Biochem. J.* : 1936, 30, 1668.
- 1.000. QUASTEL (J.M.), WHEATLEY (A.H.M.). — *Biochem. J.* : 1933, 27, 1753.
- 1.001. RABINOVICH (M.), DOHI (S.R.). — *Amer. J. Physiol.* : 1956, 187 (3), 525-528.
- 1.002. RABINOVITZ (J.L.), SALL (T.). — *Biochim. Biophys. Acta.* : 1957, 23 (2), 289-294.
- 1.003. RADDE (I.C.), McCANCE (R.A.). — *Nature.* : 1959, 183, 115-116.
- 1.004. RAGGI (F.), KRONFED (D.S.), BARTLEY (J.), LUICK (J.R.). — *Nature.* : 1963, 197, 190-191.
- 1.005. RAHMAN (M.M.), GROLLMAN (A.), PACKER (L.). — *Texas. Rep. Biol. Med. Fall.* : 1961, 19, 633-645.
- 1.006. RALL (T.W.), LEHNINER (A.L.). — *J. Biol. Chem.* : 1952, 194, 119.
- 1.007. RAMACHANDRAN (B.V.), AGREN (G.). — *Biochem. Pharmacol.* : 1964, 13, 849-854.
- 1.008. RANGAM (C.M.), SHRIVASTAVA (K.K.), GUPTA (J.C.). — *J. Indian. Med. Assoc.* : 1962, 38, 395-399.
- 1.009. RASKA (S.B.). — *J. Exp. Med.* : 1945, 82, 227.
- 1.010. RATNER (S.), NOCITO (V.), GREEN (D.E.). — *J. Biol. Chem.* : 1944, 152, 119.
- 1.011. RATNER (S.), ROCHOVANSKY (O.). — *Arch. Biochem. Biophys. N.Y.* : 1956, 63-2, 274-295.
- 1.012. RAZZELL (W.E.). — *J. Biol. Chem.* : 1961, 236, 3028-3030.
- 1.013. RAZZELL (W.E.). — *J. Biol. Chem.* : 1961, 236 (11), 3031-3036.
- 1.014. REALE (E.), LUZZATTO (L.). — *Acta. Histochem. (Jena)* : 1956, 3 (3-4), 138-144.
- 1.015. RECHCIGL (M.). — *Fed. Proc.* : 1964, 23-6, 1376-1377.
- 1.016. RECHCIGL (M.), HESTON (W.E.). — *J. Nat. Cancer Inst.* : 1963, 30, 855-864.
- 1.017. RECHCIGL (M.), PRICE (V.E.), MORRIS (H.P.). — *Cancer Res.* : 1962, 22, 874-880.
- 1.018. RECHCIGL (M.), SIDRANSKY (H.). — *J. Nat. Cancer Inst.* : 1962, 28, 1411-1423.
- 1.019. RECHCIGL (M.), WOLLMAN (S.H.). — *J. Nat. Cancer Inst.* : 1963, 31, 651-669.
- 1.020. RECTOR (F.C.), SELDIN (D.W.), COPENHAVER (J.H.). — *J. Clin. Invest.* : 1955, 34, 20-26.
- 1.021. RECTOR (F.C.), SELDIN (D.W.), ROBERTS (A.D.), SMITH (J.S.). — *J. Clin. Invest.* : 1960, 39, 1706-1721.
- 1.022. REGOLI (D.), HESS (R.), BRUNNER (H.), PETERS (G.), GROSS (F.). — *Arch. Intern. Pharmacodyn. Ther.* : 1962, 140, 416-420.
- 1.023. REGOLI (D.), RINKER (B.), BRUNNER (M.). — *Biochem. Pharmacol.* : 1963, 12, 637-646.
- 1.024. REICHARD (H.). — *J. Lab. Clin. Med.* : 1960, 56, 218.
- 1.025. REITMAN (S.), FRANKEL (S.). — *Amer. J. Clin. Path.* : 1957, 28, 1.
- 1.026. REMAGEN (W.). — *Frankfurt. Z. Path.* : 1964, 73, 568-573.
- 1.027. RENNELS (E.G.), RUSKIN (A.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y.* : 1954, 85, 309-314.
- 1.028. RESSLER (N.), COOK (U.), OLIVERO (E.), JOSEPH (R.). — *Nature.* : 1965, 206, 828-829.
- 1.029. REVEL (J.P.), BALL (E.G.). — *J. Biol. Chem.* : 1959, 234, 577-582.
- 1.030. RICHERT (D.A.), WESTERFELD (W.W.). — *J. Biol. Chem.* : 1952, 199-2, 819-827.

- 1.031. RICHTERICH (R.), BURGER (A.). — *Enzym. Biol. Clin. Bâle* : 1963, 3, 65-72.
- 1.032. RICHTERICH (R.), FRANZ (H.E.). — *Biochem. Z. (Ger.)* : 1961, 334, 149-167.
- 1.033. RICHTERICH (R.W.), GOLDSTEIN (L.). — *Amer. J. Physiol.* : 1958, 195 (1), 316-320.
- 1.034. RICHTERICH (R.), GOLDSTEIN (L.), COHEN (E.). — *Hoppe. Seyers. Z. Physiol. Chem.* : 1958, 312, 45.
- 1.035. RICHTERICH (R.), SCHAFFROTH (P.), FRANZ (H.E.). — *Enzymologia. Biol. Clin. (Ger.)* : 1961-1962, 1, 114-122.
- 1.036. RICHTERICH - VAN BAERLE (R.), GOLDSTEIN (L.). — *Experientia. Basel.* : 1957, 13 (1), 30-32.
- 1.037. RICHTERICH - VAN BAERLE (R.), GOLDSTEIN (L.), DEARBORN (E.H.). — *Nature.* : 1956, 178, 698-700.
- 1.038. RICHTERICH - VAN BAERLE (R.), GOLDSTEIN (L.), DEARBORN (E.H.). — *Enzymologie. Den. Haag.* : 1957, 18 (3), 190-202 et 327-336.
- 1.039. RIOTTON (G.), FISHMAN (W.H.). — *Endocrinology* : 1953, 52-5, 692-697.
- 1.040. RITIS DE (F.), GIUSTI (G.), PIAZZA (M.). — *Arzneimittelforschung.* : 1963, 13, 283-284.
- 1.041. ROBERTS (E.), in BOYER (P.D.), LARDY (H.), MYRBACK (K.). — *The Enzymes. Academic. Press.* : 1960, 4, 2^e édition, 285-300.
- 1.042. ROBERTSON (A.L.), SMEBY (R.R.), BUMPUS (F.M.), PAGE (I.H.). — *Science.* : 1965, 149, (3684), 650-651.
- 1.043. ROBINSON (R.R.). — *J. Cell. Comp. Physiol.* : 1963, 62, 147-157.
- 1.044. ROBINSON (D.S.), BIRNBAUM (S.M.), GREENSTEIN (J.). — *J. Biol. Chem.* : 1953, 202, 1-26.
- 1.045. ROBINSON (J.C.), KEAY (L.), MOLINARI (R.), SIZER (I.W.). — *J. Biol. Chem.* : 1962, 237, 2001-2010.
- 1.046. ROBINSON (D.), PRICE (R.G.) DANCE (N.). — *Biochem J.* : 1967, 102, 525-538.
- 1.047. ROBINSON (R.R.), SCHMIDT-NIELSEN (B.). — *J. Cell. Comp. Phys.* : 1963, 62, 147-157.
- 1.048. ROBINSON (B.), SHEPERD (D.M.). — *J. Pharm. Pharmacol.* : 1962, 14, 9-15.
- 1.049. ROGERS (K.T.). — *J. Exptl. Zool.* : 1960, 145, 49-59.
- 1.050. ROGERS (K.T.). — *J. Exptl. Zool.* : 1963, 153 (1), 15-20.
- 1.051. ROGOV (A.A.), ROZEN (V.B.). — *Bull. Exp. Biol. Med.* : 1959, 47-2, 74-77.
- 1.052. ROGOZKIN (V.A.). — *Vop. Med. Klin.* : 1959, 5, 358-361.
- 1.053. RONCA (G.), VIGI (V.), GRAZI (E.). — *J. Biol. Chem.* : 1966, 241, 2589-2595.
- 1.054. ROSA (C.G.). — *J. Histochem. Cytochem.* : 1955, 3, 399.
- 1.055. ROSA DE (R.). — *Folia. Med. Naples* : 1957, 40, 137-141.
- 1.056. ROSALKI (S.B.). — *J. Clin. Path.* : 1962, 15, 566.
- 1.057. ROSALKI (S.B.). — *Clin. Chim. Acta.* : 1963, 8, 415-417.
- 1.058. ROSALKI (S.B.), WILKINSON (J.H.). — *Lancet.* : 1959, 2, 327-328.
- 1.059. ROSE (F.A.), FLANAGAN (T.H.), JOHN (R.A.). — *Biochem. J.* : 1966, 98, 168-172.
- 1.060. ROSENBERG (A.). — *Arch. Biochem.* : 1960, 88, 83-93.
- 1.061. ROSENFELD (S.), KRAUS (R.), McCULLEN (A.). — *Am. J. Physiol.* : 1965, 209 (4), 835-843.
- 1.062. ROSENGREN (E.), STEINHARDT (C.). — *Experientia.* : 1961, 17, 544.
- 1.063. ROSENTHAL (S.), TEICHEMANN (I.), WINKELMANN (E.). — *Acta. Biol. Med. German.* : 1962, 8, 530-534.
- 1.064. ROSSI (F.), PESCIETTO (G.), REALE (E.). — *Acta Anat. Basel* : 1953, 19 (3), 232-238.
- 1.065. ROSSI (F.), TOMATIS (G.). — *Sperimentale* : 1957, 107 (2), 86-89.
- 1.066. ROSSINI (L.), VALERI (P.). — *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* : 1966, 42, 1432-1433.
- 1.067. ROTH (J.S.). — *J. Biol. Chem.* : 1954, 208 (1), 181-194.
- 1.068. ROTILIO (G.), COSTA (M.T.), FINAZZI (A.), WOLF (A.M.), MONDOVI (P.). — *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* : 1964, 40 (24), 2.057-2.059.

- 1.069. ROWSELL (E.V.). — *Biochem. J.* : 1956, 64 (2), 235-245.
- 1.070. ROWSELL (E.V.), TURNER (K.V.). — *Biochem. J.* : 1963, 89 (1), 64 P - 65 P.
- 1.071. ROYER (P.). — *Maroc Médical* : 1962, 41, 1.036-1.040.
- 1.072. ROYER (P.). — *Ann. Biol. Clin.* : 1964, n° spécial, 373-393.
- 1.073. ROYER (P.). — *Ann. Biol. Clin.* : 1964, 22 (5-6), 725-734.
- 1.074. ROYER (P.), LESTRADET (H.), NORDMANN (R.), MATHIEU (M.), RODRIGUEZ-SORIANO (J.). — *Ann. Pediat. Sem. Hop.* : 1962, 38 (17), 808-829.
- 1.075. ROZENFEL'D (E.L.). — *Biokhimiya* : 1956, 21, 84.
- 1.076. ROZENFEL'D (E.L.), LUKOMSKAYA (I.S.). — *Biokhimiya* : 1956, 21, 412.
- 1.077. ROZENFEL'D (E.L.), LUKOMSKAYA (I.S.). — *Clin. Chim. Acta* : 1957, 2, 105.
- 1.078. ROZENFEL'D (E.L.), SHUBINA (A.I.), KUZNETSOV (A.A.). — *Doklady Akad. Nauk SSSR* : 1955, 104, 115.
- 1.079. ROZEWICKA (L.). — *Folia Biol.* : 1963, 11 (1), 97-107.
- 1.080. ROZSA (G.). — *Acta Morph. Acad. Sci. Hung.* : 1964, 13, 35-42.
- 1.081. RUCART (G.), PAYEUR-VILLENEUVE (G.). — *Ann. Histochem.* : 1962, 7, 63-67.
- 1.082. RUDDLE (F.L.). — *J. Histochem. Cytochem.* : 1966, 14, 25.
- 1.083. RUDDLE (F.H.), RODERICK (T.H.). — *Genetics* : 1965, 51 (3), 445-454.
- 1.084. RUENAUVER (R.), KRONER (H.), STALB (W.). — *Z. Physiol. Chem.* : 1963, 331, 143-153.
- 1.085. RUPPERT (F.). — *Verhandl. Dent. Ges. Inn. Med.* : 1956, 62, 636.
- 1.086. RUTENBURG (M.A.), GOFSTEIN (R.), SELIGMAN (A.M.). — *Cancer Res.* : 1950, 10, 113-121.
- 1.087. RUYTER (J.H.C.), KROON (D.S.), NEUMANN (H.). — *Acta Anat. Basel.* : 1952, 14 (1-2), 42-53.
- 1.088. RYAN (K.J.), MEIGS (R.A.), PETRO (Z.), MORRISON (G.). — *Science* : 1963, 142, 243-244.
- 1.089. SABINA (L.R.), YOUNG (G.A.). — *Virology* : 1959, 9, 480-481.
- 1.090. SAENKO (A.S.). — *Prob. Gemat.* : 1963, 8, 57-59.
- 1.091. SAMUELS (L.T.). — *Office of Naval Research Washington* : 1955, Contract N 7 - 45 106 - NR 120.0003 Final report, 1-4.
- 1.092. SATTI (G.). — *Rass. Med. Sarda.* : 1964, 67, 301-307.
- 1.093. SAVARESE (F.), ZINICOLA (N.), AMBROSO (G.A.). — *Giorn. Ital. Patol. Sci. Affini.* : 1958, 5, 156-168.
- 1.094. SAWYER (C.H.), EVERETT (J.W.). — *Amer. J. Physiol.* : 1947, 148, 675.
- 1.095. SAYRE (F.W.), ROBERTS (E.). — *J. Biol. Chem.* : 1958, 233 (5), 1.128-1.134.
- 1.096. SCARPELLI (D.G.). — *Ann. Histochem.* : 1961, 6, 279-282.
- 1.097. SCHACHTER (D.), TAGGART (S.V.). — *J. Biol. Chem.* : 1954, 208, 263-275.
- 1.098. SCHAFER (G.), WEINER (K.H.). — *Int. Z. Angen. Physiol.* : 1964, 20, 195-201.
- 1.099. SCHAFFENBURG (G.A.), HAAS (E.), GOLDBLATT (H.). — *Amer. J. Physiol.* : 1960, 199, 788-792.
- 1.100. SCHAFFENBURG (C.A.), MASSON (G.H.), CORCORAN (A.C.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y.* : 1954, 87 (2), 469-473.
- 1.101. SCHAFROTH (P.), RICHTERICH (R.). — *Enzymol. Biol. Clin.* : 1963, 3 (3), 165-183.
- 1.102. SCHAPIRA (F.). — 2^e Thèse 1962.
- 1.103. SCHAPIRA (F.). — *Bull. Soc. Chim. Biol.* : 1961, 43 (12), 1357.
- 1.104. SCHAYER (R.W.), JANOFF (A.), ZWEIFACH (B.W.). — *Amer. J. Physiol.* : 1963, 204, 369-371.
- 1.105. SCHELL (J.J.). — *Ohio State Med. J.* : 1965, 61 (5), 452-456.
- 1.106. SCHELLER (F.), BERGMANN (H.). — *Verhand. Deut. Ges. Inn. Med.* : 1963, 69, 732-735.
- 1.107. SCHERER (E.). — *Strahlentherapie* : 1956, 99 (2), 242-255.
- 1.108. SCHIFFER (D.), VESCO (C.). — *J. Histochem. Cytochem.* : 1963, 11, 335-341.

- 1.109. SCHMID (H.E.), GRAHAM (L.). — *Circulat. Res.* : 1962, 11 (5), 853-856.
- 1.110. SCHMID (H.E.), GRAHAM (L.), BRENNAN (B.B.), WAKERLIN (G.E.). — *Circulat. Res.* : 1962, 10 (4), 696-703.
- 1.111. SCHMIDT (F.W.). — *Lecture Marburg/Lahn - Germany* : 1959.
- 1.112. SCHMIDT (E.), SCHMIDT (F.W.). — *Klin Wschr.* : 1960, 38, 957.
- 1.113. SCHMIDT (E.), SCHMIDT (F.W.). — *Enzymol. Biol. Clin.* : 1962-1963, 2, 201-222.
- 1.114. SCHNEIDER (W.C.). — *J. Biol. Chem.* : 1945, 161, 293.
- 1.115. SCHNEIDER (W.C.), POTTER (V.R.). — *J. Biol. Chem.* : 1949, 177, 893.
- 1.116. SCHROEDER (E.F.), WOODWARD (G.E.). — *J. Biol. Chem.* : 1937, 120, 209-217.
- 1.117. SCHULZE (G.), WINNE (D.), ZURMOHLE (W.). — *Arch. Exp. Path. Berlin* : 1955, 226 (2), 114-119.
- 1.118. SCHWARTZ (J.C.). — *Ann. Phar. Fr.* : 1965, 23, 449-460.
- 1.119. SCHWARTZ (W.B.), FALBRIARD (A.), REILMAN (A.S.). — *J. Clin. Invest.* : 1958, 37 (5), 744-751.
- 1.120. SCHWARTZ (T.B.), MYERS (J.D.). — *J. Clin. Invest.* : 1954, 33, 337-341.
- 1.121. SCHWARTZ (S.L.), YANES (J.R.), IDE (R.S.), JOHNSON (C.B.), DOOLAN (P.D.). — *in Biochemical Pharmacology* : 1966, 15, 377-389, Pergamon Press. Ltd.
- 1.122. SCOTT (T.G.). — *Exp. Cell. Res.* : 1961, 23, 130-137.
- 1.123. SEIBERT (R.A.). — *U.S.A.F. Sch. Aviat. Med.* : 1959, 59, 1-5.
- 1.124. SELDIN (D.W.), TENG (H.C.), RECTOR (F.C.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y.* : 1957, 94 (2), 366-368.
- 1.125. SELIGMAN (A.M.), TSOU (K.C.), RUTENBURG (S.A.), COHEN (R.B.). — *J. Histochem. Cytochem.* : 1954, 2, 209-229.
- 1.126. SEMENZA (G.). — *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* : 1956, 32 (10-11), 1.306-1.312.
- 1.127. SEMENZA (G.). — *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* : 1956, 32 (10-11), 1312-1316.
- 1.128. SERA (Y.). — *Z. Physiol. Chem.* : 1914, 92, 261.
- 1.129. SEREBROVSKAYA (Yu.A.), VIKHART (A.M.), KOROPOVA (G.I.), USHKALOW (A.F.), UCHITEL (I.A.). — *Veshn. Akad. Med. Nank. SSSR.* : 1965, 20 (2), 24-33.
- 1.130. SERGEEV (S.N.). — *Byul. Eksperim. Biol. i Med.* : 1965, 59 (3), 105-107.
- 1.131. SEVELOVA (D.). — *Vnitri Lekar.* : 1963, 9 (12), 1196-1203.
- 1.132. SEVERI (C.). — *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* : 1952, 28 (12), 1925-1926.
- 1.133. SHALES (O.), ARAI (K.). — *Arch. Biochem. N.Y.* : 1959, 83 (1), 152-160.
- 1.134. SHAW (C.R.). — *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* : 1963, 50, 211-214.
- 1.135. SHAW (C.R.), KOEN (A.L.). — *Science* : 1963, 140, 70-71.
- 1.136. SHIBAGAKI (M.), KOLFF (W.J.), HAAS (E.), GOLDBLATT (H.). — *Lancet.* : 1965, (7.398), 1.247-1.248.
- 1.137. SHIMOYAMA (M.). — *Bull. Osaka Med. Sch.* : 1961, 7, 105-110.
- 1.138. SHIPMAN (K.H.), DOWNING (S.W.), BRADFORD (H.A.). — *J. Urol.* : 1963, 89, 160-163.
- 1.139. SHIPPEY (S.S.), BINKLEY (F.). — *J. Biol. Chem.* : 1958, 230, 699-705.
- 1.140. SHONK (C.E.). — *Cancer Res.* : 1964, 24, 709-731.
- 1.141. SHORE (V.), SHORE (B.). — *Amer. J. Physiol.* : 1960, 198, 187-190.
- 1.142. SHULL (K.H.), ASHMORE (J.), MAYER (J.). — *Arch. Biochem. N.Y.* : 1956, 62, 210-216.
- 1.143. SHUST (I.V.). — *Farmakol. Toksik.* : 1964, 27, 362-363.
- 1.144. SIBLEY (J.A.), LEHNINGER (A.L.). — *J. Biol. Chem.* : 1949, 177, 859.
- 1.145. SIEBERT (G.), HANNOVER. — *Biochem. Z.* : 1963, 239, 162-174.
- 1.146. SIEBERT (G.), KESSELRING (K.), FISCHER (F.). — *Z. Physiol. Chem.* : 1965, 341 (1-2), 44-75.
- 1.147. STERAKOWSKA (H.), SHUGAR (D.). — *Biochem. Biophys. Res. Commun.* : 1963, 11, 70-74.
- 1.148. SIMPSON (D.P.). — *Amer. J. Physiol.* : 1963, 205, 1.049.

- 1.149. SKINNER (S.L.), McCUBBIN (J.W.), PAGE (I.H.). — *Circulat. Res.* : 1964, 15 (6), 522-531.
- 1.150. SKOLNIK (J.), TAKACS (L.), SZENDE (E.). — *Nature* : 1966, 209, 305.
- 1.151. SKOU (J.C.). — *Biochim. Biophys. Acta* : 1962, 58, 314-325.
- 1.152. SMITH (L.C.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* : 1964, 116, 102-103.
- 1.153. SMITH (Ch.), FREEMAN (B.L.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* : 1954, 86, 775-778.
- 1.154. SMITH (C.H.), KISSANE (J.M.). — *Develop. Biol.* : 1963, 8, 161-164.
- 1.155. SMITH (G.H.), LEWIS (D.). — *Brit. J. Nutri.* : 1963, 17 (4), 433-444.
- 1.156. SMITH (T.E.), MITOMA (C.). — *J. Biol. Chem.* : 1962, 237, 1.177-1.180.
- 1.157. SO (T.). — *J. Biochem. Jap.* : 1930, 12, 107.
- 1.158. SOBAKE (H.). — *Nature* : 1965, 205, 90.
- 1.159. SOBOTKA (H.), STEWART (C.L.). — *Clinical Chemistry* : 1958, 323-324 et 341.
- 1.160. SPACKMAN (D.H.), SMITH (E.L.), BROWN (D.M.). — *J. Biol. Chem.* : 1955, 212 (1), 255-269.
- 1.161. SPATER (H.W.), NOVIKOFF (A.B.), MASEK (B.). — *J. Biophys. Biochem. Cytol.* : 1958, 4, 765-770.
- 1.162. SPINK (W.), LANDERYOU (M.J.). — *J. Clin. Invest.* : 1960, 39, 302-309.
- 1.163. STAVE (U.). — *Biol. Neonat. Ger.* : 1960, 2, 18-33.
- 1.164. STAVE (U.). — *Biol. Neonat. Ger.* : 1960, 2, 68-78.
- 1.165. STAVE (U.). — *Biol. Neonat. Ger.* : 1964, 6, 128-147.
- 1.166. STAVE (U.), WILLENBOCKEL (U.). — *Zschr. Kinderh.* : 1956, 78 (5), 563-576.
- 1.167. STEFANO De (F.), STIRPE (F.). — *Sperimentale* : 1957, 107 (6), 481-488.
- 1.168. STEFANO De (F.), STIRPE (F.). — *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* : 1957, 33 (5), 656-659.
- 1.169. STEGER (C.). — *Arch. Sc. Med. Tor.* : 1953, 95 (2), 272-281.
- 1.170. STEGER (C.). — *Acta Anest. Padova* : 1957, 8 (2), 219-226.
- 1.171. STEIN (A.M.), SKAVINSKI (E.R.). — *Science* : 1952, 115, 122-123.
- 1.172. STERNBERG (W.H.), FARBER (E.), DUNLAP (C.E.). — *J. Histochem. Cytochem.* : 1956, 4, 266-283.
- 1.173. STETTEN (M.R.). — *J. Biol. Chem.* : 1964, 239, 3.576-3.583.
- 1.174. STEVENSON (I.H.), DUTTON (G.J.). — *Biochem. J.* : 1962, 82, 330.
- 1.175. STIRPE (F.), STEFANO De (F.). — *Sperimentale* : 1957, 107 (6), 471-480.
- 1.176. STÖBNER (P.), CUSSAC (Y.), PORTE (A.), BATZENSCHLAGER (A.). — *C.R. Soc. Biol.* : 1963, 157 (12), 2.301-2.304.
- 1.177. STOKŁOSA (E.). — *Postepy. Hyg. Med. Doswiadezalnej* : 1963, 17 (6), 799-803.
- 1.178. STOLK (A.). — *Experientia* : 1961, 17, 466-467.
- 1.179. STONE (R.S.), BENCOSME (S.A.), LATTA (H.), MADDLEN (S.C.). — *A.M.A. Arch. Path.* : 1961, 71, 160.
- 1.180. STRAND (P.J.), WATTENBERG (L.W.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* : 1962, 111, 230-233.
- 1.181. STRAUS (W.). — *J. Biophys. Cytol.* : 1956, 2 (5), 513-521.
- 1.182. STRAUS (W.). — *J. Cell. Biol.* : 1964, 20 (3), 497-507.
- 1.183. STRITTMATTER (C.F.). — *J. Biol. Chem.* : 1965, 240, 2.557-2.564.
- 1.184. STROHMEYER (G.), KLINGMULLER (V.). — *Clinica Chimica Acta* : 1964, 9, 285-291.
- 1.185. STRUBELT (O.). — *Biochem. Pharmacol.* : 1964, 13, 845-848.
- 1.186. STUDER (A.), BAUMGARTNER (H.R.), REBER (K.). — *Histochemie* : 1964, 4, 43-47.
- 1.187. SUGIMOTO (J.). — *J. Physiol. Soc. Jap.* : 1961, 23, 71-75.
- 1.188. SUGISAWA (Y.). — *Endocrina Jap.* : 1956, 3 (3), 186-190.
- 1.189. SUGIURA, MAMORU, TANAKA, HIDERO, KATO SEIKO, DOKE MIKI. — *Ann. Proc. Gifu. Coll. Pharm.* : 1964, 14, 51-55.
- 1.190. SURTSHIN (A.). — *J. Geront.* : 1957, 12 (2), 161-165.

- 1.191. SUSKA-BRZEZINSKA (E.), GOLEBSKA (M.), EWY (Z.). — *Acta Physiol. Polon.* : 1965, 16 (1), 151-158.
- 1.192. SUU (V.T.), CONGDON (C.C.), KRETCHMAR (A.L.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* : 1963, 113, 481-485 ; 1964, 115, 825-829.
- 1.193. SUZUKI (S.), OGAWA (E.). — *Gumma J. Med. Sci.* : 1963, 12 (3), 239-246.
- 1.194. SUZUKI (T.), OZAKI (T.). — *J. Exp. Med.* : 1962, 55 (2-3), 148.
- 1.195. SVANBORG (A.). — *Acta Med. Scand.* : 1951, 141, suppl. 264.
- 1.196. SVANBORG (A.). — *Acta Med. Scand.* : 1954, 149 (5), 349-353.
- 1.197. SVILOKOS (N.). — *Minerva Pediat.* : 1959, 11, 873-878.
- 1.198. SWANSON (M.A.). — *Federation Proceed.* : 1949, 8, 258.
- 1.199. SWANSON (M.A.). — *J. Biol. Chem.* : 1950, 184, 647-659.
- 1.200. SWANSON (M.A.). — *Meth. in Enzymol.* : 1955, 2, 541.
- 1.201. SZEWCZUK (A.). — *Biochem. Z.* : 1963, 338, 317-329.
- 1.202. TAGGART (V.), ANGIELSKI (S.), MORELL (H.). — *Biochim. Biophys. Acta* : 1962, 58, 141-144.
- 1.203. TAGLIAPIETRA (B.), GAZSARINI (A.). — *Arch. Ostest. Gin* : 1956, 61, 337-340.
- 1.204. TAILOR (C.B.). — *Biochem. Pharmacol.* : 1963, 12, 539-550.
- 1.205. TALALAY (P.), FISHMAN (W.H.), HUGGINS (C.). — *J. Biol. Chem.* : 1946, 166, 757.
- 1.206. TAKEUCHI (T.). — *J. Histochem. Cytochem.* : 1958, 6, 203-216.
- 1.207. TAKEUCHI (T.), HIGASHI (K.), WATANUKI (S.). — *J. Histochem. Cytochem.* : 1955, 3, 485-491.
- 1.208. TAMIR (H.), RATNER (S.). — *Arch. Biochem.* : 1963, 102, 249-253.
- 1.209. TANAKA (H.). — *Acta Path. Jap.* : 1962, 12, 177-203.
- 1.210. TANCIONI (A.). — *Biochem. Pharmacol.* : 1964, 13, 1.095-1.096.
- 1.211. TANZER (M.L.), GILVAR (G.). — *J. Biol. Chem.* : 1959, 234, 3.201.
- 1.212. TAPIA FRESES (A.), MIMBELA (E.). — *Rev. Cienc. Luna* : 1961, 63, no 517-518, 36-39.
- 1.213. TAQUINI (A.C.) Jr., TAQUINI (A.C.). — *Amer. Haert. J.* : 1961, 62, 553-564.
- 1.214. TELKKA (A.), MUSTAKALLIO (K.K.). — *Experientia Basel* : 1954, 10 (5), 216-218.
- 1.215. TELKKA (A.), MUSTAKALLIO (K.K.). — *Science* : 1955, 121, 146.
- 1.216. TENCONI (L.T.). — *Acta Vitamin. Milano* : 1962, 16, 207-211.
- 1.217. TERROINE (T.), HITIER (Y.). — *Arch. Sci. Physiol. Paris* : 1963, 17, 345-412.
- 1.218. TERROINE (T.), HITIER (Y.). — *Arch. Sci. Physiol. Paris* : 1965, 19, 1-17.
- 1.219. TESSENOW (W.). — *Acta Histochem.* : 1965, 20 (5-8), 234-241.
- 1.220. THELMA (B.), DUNN (M.D.). — *J. Nat. Canc.* : 1948, 8, 285-301.
- 1.221. THOMPSON (M.E.). — *Arch. Path. Chicago* : 1964, 78, 568-571.
- 1.222. THOMPSON (A.E.R.), O'CONNOR (T.W.E.). — *Biochem. J.* : 1966, 101 (3), 28-29.
- 1.223. TING (S.M.). — *J. Formosa Med. Ass.* : 1964, 63, 557-562.
- 1.224. TINKER (D.O.), HANAHAN (D.J.). — *Biochemistry* : 1966, 5 (2), 423-435.
- 1.225. TIPTON (S.R.), WELDEN (F.), WEISS (A.K.). — *Amer. J. Physiol.* : 1955, 180 (2), 321-324.
- 1.226. TISSIERES (A.). — *Acta Anat.* : 1948, 5, 224-234.
- 1.227. TISSIERES (A.). — *Acta Anat.* : 1948, 5, 235-242.
- 1.228. TODD (J.K.), BELL (J.L.), BARON (N.). — *Biochem. J.* : 1964, 90 (1), 7-8.
- 1.229. TOMASSINI (M.). — *Rass. Ital. Clin. e. Med.* : 1958, 7, 607-616.
- 1.230. TOMITA (K.), LARDY (H.A.), LARSON (F.C.), ALBRIGHT (E.C.). — *J. Biol. Chem.* : 1957, 224 (1), 57-66.
- 1.231. TORDET-CARIDROIT (C.), ROUX (M.). — *C.R. Soc. Biol.* : 1966, 160, 1.211-1.214.
- 1.232. TRANIELLO (S.), VESCIA (A.). — *Arch. Biochem.* : 1964, 105, 465-469.

- 1.233. TRONCHE. — *Thèse Doct. Univ. Pharmacie, Clermont-Ferrand*, 1958.
- 1.234. TROPEANO (L.), NUNNARI (A.), DI STEFANO (S.), BELFIORE (F.). — *Mi-
nerva Medica* : 1959, 50, 2.502-2.506.
- 1.235. TRUSCOE (R.). — *Biochim. Biophys. Acta* : 1964, 92, 278-285.
- 1.236. TRUSCOE (R.), HALL (J.G.), WILLIAMS (V.). — *Biochim. Biophys. Acta* :
1964, 89, 179-182.
- 1.237. TRUSCOE (R.), WILLIAMS (V.). — *Biochim. Biophys. Acta* : 1965, 105, 292-300.
- 1.238. TRUSZKOWSKI (R.). — *Biochem. J.* : 1934, 28, 62-67.
- 1.239. TSUJIMOTO (T.), BARTLETT (P.). — *Arch. Biochem. Biophys.* : 1965, 109,
279-283.
- 1.240. TUBBS (P.K.), GREVILLE (G.D.). — *Biochim. Biophys. Acta* : 1959, 34,
290-291.
- 1.241. TURCHINI (J.P.), MARCHEIX (J.). — *C.R. Soc. Biol.* : 1962, 156, 638-641.
- 1.242. TYLER (H.M.), WILLIAMS (M.A.), KOUNTZ (S.L.), KAPROS (C.), DEMPSTER
(W.J.). — *Brit. J. Exp. Pathol.* : 1964, 45, 219-225.
- 1.243. UDENFRIEND (S.), CLARK (C.T.), WEISSBACH (H.). — *J. Biol. Chem.* : 1955,
215, 337.
- 1.244. UENO (Y.), HAYASHI (K.), SHUKUYA (R.). — *J. Biochem.* : 1963, 54, 75-79.
- 1.245. UOZUMI (K.). — *Osaka Daigaku Igaku Zasshi* : 1964, 16 (1-2), 29-35.
- 1.246. UOZUMI (K.), NAKAHARA (I.), IGASHI (T.), SAKAMOTO (Y.). — *J. Biochem.
Tokio* : 1964, 56 (6), 601-603.
- 1.247. UTESHEV (B.S.). — *Farmacol. Toksik* : 1964, 27, 293-295.
- 1.248. UUSPAA (V.J.). — *Ann. Med. Exp. Fenn.* : 1963, 41, 329-339.
- 1.249. VACCA (G.). — *Riv. Med. Aeronaut. Speziolo* : 1958, 21, 715-724.
- 1.250. VALETTE (G.), COHEN (Y.), BURKARD (N.). — *C.R. Soc. Biol.* : 1954, 148
(21-22), 1.762-1.764.
- 1.251. VANDELLI (I.), SCARLITRITI (F.). — *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* : 1943,
21, 77.
- 1.252. VAN DER KLOOT (W.G.). — *J. Gen. Physiol.* : 1958, 41, 879.
- 1.253. VAN PILSUM (J.F.). — *J. Biol. Chem.* : 1957, 228 (1), 145-148.
- 1.254. VAN PILSUM (J.F.), BERGMAN (D.A.), WOLIN (E.A.). — *Proc. Soc. Biol.
Exp. N.Y.* : 1957, 95 (1), 96-100.
- 1.255. VAN PILSUM (J.F.), CANFIELD (T.M.). — *J. Biol. Chem.* : 1962, 237, 2.574-
2.577.
- 1.256. VAN PILSUM (J.F.), HALBERG (F.). — *Ann. N.Y. Acad. Sci.* : 1964, 117 (1),
337-353.
- 1.257. VAN PILSUM (J.F.), SPEYER (J.F.), SAMUELS (L.T.). — *Arch. Biochem.
N.Y.* : 1957, 68 (1), 42-53.
- 1.258. VAN PILSUM (J.F.), WARHOL (R.M.), BECKMAN (D.), BOLINE (J.). —
Cancer Res. : 1964, 24, 125-127.
- 1.259. VAN SLYKE (D.D.), LINDER (G.G.), HILLER (A.), LEITER (L.), McINTOSH
(J.F.). — *J. Clin. Invest.* : 1926, 2, 255.
- 1.260. VAN SLYKE (D.D.), PHILIPS (R.A.), HAMILTON (P.B.), ARCHIBALD (R.M.),
FUTCHER (P.H.), HILLER (A.). — *J. Biol. Chem.* : 1943, 150, 481.
- 1.261. VAN WETTER (P.). — *Ann. Endocr. Per.* : 1955, 16 (3), 386-389.
- 1.262. VARMA (R.), BRODIE (H.J.), KWASS (G.), HAYANO (M.), DORFMAN (R.I.).
— *Acta Endocrinol.* : 1964, 45 (1), 40-46.
- 1.263. VAUX SAINT-CYR de (C.), HERMANN (G.), TALAL (N.). — *Rev. Fr. Et. Clin.
Biol.* : 1963, 8, 241-249.
- 1.264. VEGA (A.C.). — *Ann. Fac. Quim. Y Farm. Chili* : 1958, 10, 151-157.
- 1.265. VELATI (G.). — *Arch. Maragliano Pat. Clin.* : 1962, 18, 659-665.
- 1.266. VERNIORY (A.), POTVLIEGE (P.). — *Bull. Acad. Roy. Med. Belg.* : 1964,
4 (5), 373-392.
- 1.267. VERRILI (R.A.), VIEK (N.F.), UHLMAN (R.E.). — *J. Urol.* : 1961, 86, 525-567.

- 1.268. VESCIA (A), TRANIELLO (S). — *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* : 1962, 38, 637-639.
- 1.269. VESCIA (A.), TRANIELLO (S.). — *Giorn. Biochim.* : 1964, 13 (6), 388-393.
- 1.270. VEYRAT (R.), CHAMPLAIN de (J.), BOUCHER (R.), GENEST (J.), MULLER (A.F.). — *Helv. Med. Acta* : 1964, 31 (4-5), 432-436.
- 1.271. VIKHERT (A.M.), SEREBTOVSKAIA (I.A.). — *Kardiologia* : 1962, 2, 10-17.
- 1.272. VILLA T., ANDRI (L.), BRASCA (F.). — *Folia. Med.* : 1961, 44, 486-495.
- 1.273. VINCENT (D.), LAGREU (R.). — *Bull. Soc. Chim. Biol.* : 1949, 31, 216.
- 1.274. VINCENT (D.), PARANT (M.). — *Presse Med.* : 1950, 58, 1.030.
- 1.275. VINCENT (D.), SEGONZAC (G.), GHILONI (J.). — *Ann. Biol. Clin.* : 1965, 23, 1.137-1.144.
- 1.276. VINCENT (D.), SEGONZAC (G.), SESQUE (G.). — *Rev. Fr. Et. Clin. Biol.* : 1961, 6, 1.083-1.086.
- 1.277. VINCI (G.). — *Minerva Chirurgica Tor.* : 1951, 6 (15), 423-427.
- 1.278. VITOLO (A.). — *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* : 1963, 39, 493-495.
- 1.279. VIVAN (A.), TOFFOL (A.). — *Arch. Ostest. Ginec.* : 1961, 66, 323-346.
- 1.280. VEGTLIN (M.), HODGE (M.). — *Pharmacology and Toxicology of uranium compounds. McGraw Hill. N.Y.* : 1949, 305-306.
- 1.281. VOGT (H.), WUTHRICH (F.), REUBI (F.). — *Helvet. Med. Acta* : 1952, 19 (3), 357-362.
- 1.282. WACHSMUTH (E.D.), FRITZE (J.), PFLEIDERER (G.). — *Biochemistry* : 1966, 5 (1), 169-174.
- 1.283. WACHSMUTH (E.D.), FRITZE (I.), PFLEIDERER (G.). — *Biochemistry* : 1966, 5, 175-182.
- 1.284. WACHSMUTH (E.D.), PFLEIDERER (G.). — *Biochem. Z.* : 1963, 336, 545-556.
- 1.285. WACHSTEIN (M.). — *Stein. Techn.* : 1952, 27, 338.
- 1.286. WACHSTEIN (M.). — *Experientia Bâle* : 1954, 10, 495-496.
- 1.287. WACHSTEIN (M.). — *J. Histochem. Cytochem.* : 1955, 3, 246-270.
- 1.288. WACHSTEIN (M.). — *J. Mont. Sinai Hosp.* : 1957, 24, 1.316-1.332.
- 1.289. WACHSTEIN (M.), BESEN (M.). — *Lab. Invest.* : 1964, 13 (5), 476-489.
- 1.290. WACHSTEIN (M.), BRADSHAW (W.). — *Nature* : 1962, 194, 299-300.
- 1.291. WACHSTEIN (M.), BRADSHAW (M.). — *J. Histochem. Cytochem.* : 1965, 13 (1), 44-66.
- 1.292. WACHSTEIN (M.), LANGE (K.). — *Lab. Invest.* : 1960, 9, 371-383.
- 1.293. WACHSTEIN (M.), MEISEL (E.). — *Proc. Soc. Exp. Biol.* : 1952, 79 (4), 680-682.
- 1.294. WACHSTEIN (M.), MEISEL (E.). — *Amer. J. Pathol.* : 1956, 32, 635.
- 1.295. WACHSTEIN (M.), MEISEL (E.). — *Amer. J. Clin. Pathol.* : 1957, 27, 13-23.
- 1.296. WACHSTEIN (M.), MEISEL (E.). — *Amer. J. Pathol.* : 1959, 35, 1.189-1.205.
- 1.297. WACHSTEIN (M.), MEISEL (E.), BESEN (M.). — *Lab. Invest.* : 1963, 12 (8), 850.
- 1.298. WACHSTEIN (M.), MEISEL (E.), ORTIZ (J.). — *Lab. Invest.* : 1962, 11, 1.243-1.252.
- 1.299. WACKER (W.E.), DORFMAN (L.E.). — *J. Amer. Med. Assoc.* : 1962, 181, 972-978.
- 1.300. WACKER (G.R.), ZARKOWSKY (H.S.), BURCH (H.B.). — *Amer. J. Physiol.* : 1961, 200, 367-369.
- 1.301. WAKABAYASHI (K.). — *J. Biochem. Tokyo* : 1964, 55, 244-253.
- 1.302. WALDMAN (R.H.), BURCH (H.B.). — *Amer. J. Physiol.* : 1963, 204, 749-752.
- 1.303. WALKER (J.B.). — *J. Biol. Chem.* : 1956, 221 (2), 771-776.
- 1.304. WALKER (J.B.). — *J. Biol. Chem.* : 1957, 224, 57-66.
- 1.305. WALKER (D.G.). — *J. Cell. Biol.* : 1963, 17, 255-277.
- 1.306. WALKER (D.G.), PUGH (D.), LEABACK (D.H.). — *Biochem. J.* : 1957, 65, 464-469.
- 1.307. WALLACH (D.P.), KO (H.). — *Biochem. Pharmacol.* : 1963, 12, 1.117-1.130.

- 1.303. WARAVDEKAR (V.S.), GRIFFIN (C.C.). — *Exp. Cell. Res.* : 1964, 33, 450-458.
- 1.309. WARBURG (O.), CHRISTIAN (W.). — *Biochem. Z.* : 1931, 242, 206.
- 1.310. WARTER (J.), MANDEL (P.), ARGENSON (G.), CUNY (S.). — *C. R. Soc. Biol.* : 1953, 147, 503.
- 1.311. WATANABE (K.). — *J. Histochem. Cytochem.* : 1964, 12, 252-260.
- 1.312. WEBER (G.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* : 1961, 108, 631-634.
- 1.313. WEBSTER (G.R.). — *Biochim. Biophys. Acta* : 1955, 98, 512-519.
- 1.314. WEBSTER (P.D.), ZIEVE (M.D.). — *New. Engl. J. Med.* : 1962, 267, 604-607.
- 1.315. WEGMANN (R.), BIGET (P.O.), SENELAR (R.), LOUBIERE (R.), TORDET-CARIDROIT (C.). — *Ann. Histochem.* : 1959, 4, 245-249.
- 1.316. WEIL (L.), ELY (J.D.). — *J. Biol. Chem.* : 1935, 112, 565.
- 1.317. WEIL (L.), JENNINGS (R.K.). — *J. Biol. Chem.* : 1941, 139, 421.
- 1.318. WEIMAR (V.). — *Arch. Internat. Pharm. Dyn. Ger.* : 1955, 103 (4), 419-434.
- 1.319. WEINBACH (E.C.), GARBUS (I.). — *Gerontol. Basel* : 1959, 3, 253-260.
- 1.320. WEISS (M.B.), LONGLEY (J.B.). — *Amer. J. Physiol.* : 1960, 198, 223-226.
- 1.321. WEISSBACH (H.), LOVENBERG (W.), UDENFRIEND (S.). — *Biochim. Biophys. Acta* : 1961, 50, 177-179.
- 1.322. WEISSBERGER (L.H.). — *J. Biol. Chem.* : 1940, 132, 212.
- 1.323. WENZEL (D.G.), BECKLOFF (G.N.). — *J. Am. Pharm. Assoc.* : 1958, 47 (2), 844-846.
- 1.324. WERGEDAL (J.E.), HARPER (A.E.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* : 1964, 116 (3), 600-604.
- 1.325. WERLE (E.), HENNIG (E.). — *Z. Vitamin. Hormon. Fermentforsch.* : 1960, 11, 159-166.
- 1.326. WESOLOWSKI (H.). — *Folia Biol.* : 1963, 11 (1), 109-119.
- 1.327. WEST (G.B.). — *J. Pharm. London* : 1958, 10 suppl. 92.
- 1.328. WEST (M.), ZIMMERMAN (H.J.). — *J. Lab. Clin. Med.* : 1958, 52, 185-192.
- 1.329. WHEELER (W.P.), WHITTAM (R.). — *Biochem. J.* : 1962, 85, 495-507.
- 1.330. WHITE (H.L.), ROLF (D.). — *Amer. J. Physiol.* : 1953, 174 (1), 27-28.
- 1.331. WHITEHOUSE (J.L.), SANTOS (C.L.), KNIGHTS (E.M.). — *M. Bull. Detroit* : 1964, 1, 23.
- 1.332. WHITTAM (R.), WHEELER (K.P.). — *Biochim. Biophys. Acta* : 1961, 51, 622-624.
- 1.333. WIGGERT (B.O.), VILLEE (C.A.). — *Science* : 1962, 138, 509-510.
- 1.334. WIGGERT (B.O.), VILLEE (C.A.). — *J. Biol. Chem.* : 1964, 239, 444-451.
- 1.335. WILBURG (J.D.). — *Thèse Doct. Philosophy* : Graduate School of Duke University, 1955.
- 1.336. WILKINSON (J.H.), WITHEYCOMBE (W.A.). — *Biochem. J.* : 1965, 97, 663-668.
- 1.337. WILLENBOCKEL (U.), STAVE (U.). — *Zschr. Kinderh.* : 1957, 80 (3), 257-266.
- 1.338. WINKELMAN (A.), LEHNINGER (L.). — *J. Biol. Chem.* : 1958, 233, 794-799.
- 1.339. WISENBAUGH (P.), WILLS (N.E.), HILL (R.W.). — *Am. J. Physiol.* : 1964, 207 (4), 759-763.
- 1.340. WITHEYCOMBE (W.A.), PLUMMER (D.T.), WILKINSON (S.H.). — *Biochem. J.* : 1965, 94, 384-389.
- 1.341. WITT BAINES De (A.). — *Amer. J. Pathol.* : 1965, 47 (5), 851-876.
- 1.342. WOHL (M.G.), BRODY (M.), SHUMANG (R.), TURNER (R.), BRODY (S.). — *J. Clin. Invest.* : 1954, 33, 1.580-1.586.
- 1.343. WOLSTENHOLME (G.E.W.), CAMERON (M.P.). — *Renal Biopsy Ciba Foundation Symposium* (Churchill Lond.), 1961.
- 1.344. WOODS (J.F.), NICHOLS (G.). — *Nature* : 1965, 208, 1.323-1.326.
- 1.345. WORTHEN (H.G.). — *Lab. Invest.* : 1963, 12, 791-801.
- 1.346. WRIGHT (C.I.). — *J. Pharmacol. Exp. Ter.* : 1941, 71, 164.
- 1.347. WROBLEWSKI (F.), LA DUE (I.S.). — *Ann. Int. Med.* : 1956, 45, 801.

- 1.348. WU (C.). — *Arch. Biochem.* : 1964, 106, 402-409.
- 1.349. WU (R.). — *Ann. Biochem.* : 1964, 7 (2), 207-214.
- 1.350. WU (R.). — *J. Biol. Chem.* : 1965, 240, 2.373-2.381.
- 1.351. WU (C.), BAUER (J.M.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* : 1950, 103, 422-424.
- 1.352. WU (H.L.), MASON (M.). — *J. Biol. Chem.* : 1964, 239, 1.492-1.497.
- 1.353. YAFFE (S.F.), CRAIG (J.M.), FELLERS (F.X.). — *Amer. J. Med.* : 1960, 29, 168-175.
- 1.354. YAMADA (K.), SAWAKI (S.), FUKUMURA (A.), HAYASHI (M.). — *J. Vitamin. Kyoto* : 1962, 8, 286-291.
- 1.355. YAMAMOTO (K.). — *Jap. J. Physiol.* : 1959, 9, 394-400.
- 1.356. YAMAMOTO (Y.). — *Naika Hokan* : 1963, 10 (5), 225-234.
- 1.357. YAMAMOTO (K.), ISHIKAWA (I.), SHIMIZU (S.). — *Jap. J. Physiol.* : 1960, 10, 221-233.
- 1.358. YASUDA (K.), IHJIMA (S.), KOSHIKAWA (Y.), WATANABE (H.). — *Okajimas Fol. Anat.* : 1957, 29 (6), 317-324.
- 1.359. YASUDA (K.), IHJIMA (S.), KOSHIKAWA (Y.), WATANABE (H.). — *Okajimas Fol. Anat.* : 1957, 30 (2-3), 117-128.
- 1.360. YATA (M.). — *J. Physiol. Soc. Jap.* : 1961, 23, 39-44.
- 1.361. YATSUHASHI (T.). — *Nagoya J. Med. Sci.* : 1965, 27, 223-227.
- 1.362. YOSHIDA (T.). — *Sógó Riushó* : 1957, 6, 380-389.
- 1.363. YOSHIMURA (F.), SHINDO (K.). — *Endocrinology* : 1955, 2 (2), 117-128.
- 1.364. YOSHIMURA (F.), TSUNODA (K.). — *Endocrinology* : 1955, 2 (1), 1-12.
- 1.365. ZAPPIA (V.). — *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* : 1963, 39, 2.046-2.049.
- 1.366. ZAWISTOWSKI (S.). — *Folia Morph.* : 1958, 9, 263-271.
- 1.367. ZAWISTOWSKI (S.). — *Folia Biol.* : 1963, 11 (1), 31-52.
- 1.368. ZELLER (E.A.). — *Helvet. Chim. Acta* : 1938, 21, 880.
- 1.369. ZELLER (E.A.), STERN (R.), WENK (M.). — *Helvet. Chim. Acta* : 1940, 23, 2.
- 1.370. ZEMPLENYI (T.), GRAFNETTER (D.). — *Casopis Lekaru Ceskych.* : 1958, 638-643.
- 1.371. ZIEGENHAGEN (A.J.Z.), AMES (S.R.), ELVEHJEM (C.A.). — *J. Biol. Chem.* : 1947, 167, N° 1.
- 1.372. ZIEGLER (M.), GROSS (F.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* : 1964, 116, 774-778.
- 1.373. ZILLOTTO (G.), PELLEGRINI (N.). — *Riv. Anat. Path. e. Oncol.* : 1958, 14, 488-489.
- 1.374. ZIMMERMANN (H.). — *Verh. Deutsh. Ges. Path.* : 1961, 45, 119-125.
- 1.375. ZIMMERMANN (H.). — *Verh. Deutsh. Ges. Path.* : 1963, 47, 301-306.
- 1.376. ZIMMERMANN (H.), PLATT (D.). — *Frankfurt Z. Path. Ger.* : 1962, 71, 453-563.
- 1.377. ZINI (F.). — *Settimana Med.* : 1953, 41, 43-46.
- 1.378. ZINNER (G.), ERLICH (H.). — *Z. Vitamin. Hormon. Fermentforsch.* : 1963, 12, 325-332.
- 1.379. ZOBOLI (P.). — *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* : 1955, 31 (7-8), 834-835.
- 1.380. ZUFAROV (K.A.), KHAMIDOV (D.K.H.). — *Effekty v. Biol. Sredakh i Organizmatch i Mdody ilch issled* : 1964, 64-70.
- 1.381. ZUFAROV (K.A.), SHISHOVA (E.K.). — *Tsitologiya* : 1961, 3, 474-476.
- 1.382. ZYDOWO (M.). — *Nature* : 1959, 184, 1.641-1.642.
- 1.383. ZYDOWO (M.). — *Acta Biochim. Pol.* : 1960, 7, 215-226.
- 1.384. ZYDOWO (M.), PURZYCKA (J.). — *Acta Biochim. Pol.* : 1963, 10, 293-299.
- 1.385. ZYDOWO (M.), PURZYCKA (J.), ZELEWSKI (L.). — *Acta Biochim. Pol.* : 1962, 9 (2), 117-123.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
AVANT-PROPOS	5
INTRODUCTION	7

Première partie

RECHERCHES BIBLIOGRAPHIQUES

CHAPITRE I :

Généralités : — Les enzymes	11
— Le rein	19

CHAPITRE II :

Oxydoréductases	21
-----------------------	----

CHAPITRE III :

Transférases	49
--------------------	----

CHAPITRE IV :

Hydrolases	59
------------------	----

CHAPITRE V :

Lyases	95
--------------	----

CHAPITRE VI :

Isomerase	101
-----------------	-----

CHAPITRE VII :

Ligases	103
---------------	-----

CHAPITRE VIII :

Enzymes et métabolismes	105
-------------------------------	-----

RECHERCHES EXPERIMENTALES

CHAPITRE I :	
Généralités	113
CHAPITRE II :	
Activité lactate deshydrogénasique	121
CHAPITRE III :	
Activité α -hydroxybutyrate deshydrogénasique	125
CHAPITRE IV :	
Activité glucose-6-phosphate deshydrogénasique	129
CHAPITRE V :	
Activité mono-amine-oxydasique	135
CHAPITRE VI :	
Activités aspartate-amino-transférasique et alanine amino transférasique	139
CHAPITRE VII :	
Activité salicylestérasique	143
CHAPITRE VIII :	
Activités cholinestérasiques	147
CHAPITRE IX :	
Activité 5-nucléotidasique	153
CHAPITRE X :	
Activité glucose-6-phosphatasique	157
CHAPITRE XI :	
Activité β -glucuronidasique	161
CHAPITRE XII :	
Activité leucine-aminopeptidasique	165

CHAPITRE XIII :	
Activité glutaminasique I.	171
CHAPITRE XIV :	
Activité adénosine-triphosphatasique	175
CHAPITRE XV :	
Activité 5-hydroxytryptophane décarboxylasique	179
CHAPITRE XVI :	
Activité glucose-6-phosphate-isomérasique	181
DISCUSSION ET CONCLUSIONS GENERALES	185
BIBLIOGRAPHIE	189
